

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. Dr. Michael Zemlin
Doktorvater Prof. Dr. Ludwig Gortner

Zytokinprofile im Nabelschnurblut Frühgeborener

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

vorgelegt von:
geb. am:

Susanne Maria Binot
9. November 1979 in Bad Wildungen

Vertraue denen, die nach Wahrheit suchen,
und misstraue denen,
die sie gefunden haben.
(André Gide)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	4
1.1 Frühgeburtlichkeit	4
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Epidemiologie von Frühgeburtlichkeit	5
1.1.3 Frühgeburtlichkeit als Gegenstand der vorliegenden Arbeit.....	5
1.1.4 Ursachen und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit	6
1.1.5 Pathomechanismus Frühgeburtlichkeit.....	8
1.1.6 Diagnostik und Therapie.....	8
1.1.7 Prognose.....	9
1.1.7.1 Respiratorische Erkrankungen.....	10
1.1.7.2 Hypoglykämie	10
1.1.7.3 Temperaturregulationsstörungen	10
1.1.7.4 Hyperbilirubinämie und Ernährungsschwierigkeiten	10
1.1.7.5 Apnoe	10
1.1.7.6 Infektionen	11
1.1.8 Weitere neonatale Erkrankungen im Zusammenhang mit moderater & später Frühgeburtlichkeit.....	11
1.1.8.1 ANS.....	11
1.1.8.2 IVH	13
1.1.8.3 PVL.....	13
1.1.8.4 BPD.....	14
1.1.8.5 CA/AIS.....	17
1.2 Sepsis.....	19
1.2.1 Definition	19
1.2.2 Einteilung	19
1.2.2.1 EOS/ LOS.....	20
1.2.3 Diagnostik	22
1.2.3.1 Leukozyten, Neutrophile und IT-Ratio.....	22
1.2.3.2 C - Reaktives – Protein (CRP)	22

1.2.3.3	Procalcitonin (PCT).....	23
1.2.3.4	Zytokine.....	24
1.2.3.5	Oberflächenantigene,	25
1.2.3.6	Genom-Sequenzen, Proteome, Inter α Inhibitor Proteine.....	26
1.2.4	Outcome, Prognose	27
1.3	Zytokine.....	28
1.3.1	Definition.....	30
1.3.2	Funktion	30
1.3.3	Eigenschaften	31
1.3.4	Bildung	31
1.3.5	Einteilung/ Nomenklatur	31
1.3.6	Zytokine im Rahmen von Frühgeburtlichkeit und Sepsis	32
1.3.6.1	Proinflammatorische Zytokine: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12p70.....	33
1.3.6.2	antiinflammatorische Zytokine: IL-10.....	36
1.3.6.3	Chemokine: IL-8, IP-10.....	36
1.3.6.4	Wachstumsfaktoren: G-CSF	38
1.3.7	Einflussfaktoren auf Zytokine im Nabelschnurblut	38
1.3.7.1	Therapiemaßnahmen: Lungenreifung, Antibiotikagabe, β -Sympathomimetika, Tokolyse.....	38
1.3.7.2	Praeeklampsie und/oder HELLP-Syndrom.....	40
1.3.7.3	IUGR/SGA , Frühgeburtlichkeit.....	40
1.3.7.4	Geburtsmodus (spontane Wehentätigkeit), mütterlicher Diabetes.....	41
1.3.7.5	Gestationsalter	42
1.3.7.6	Ätiologie: vorzeitiger Blasensprung (PROM), Infektion.....	43
2	Material & Methoden.....	45
2.1	Patientenkollektiv.....	45
2.2	Probengewinnung & - aufbereitung.....	48
2.2.1	Multiplexanalyse (Luminex) der Zytokine.....	49
2.3	Testdurchführung.....	50
2.3.1	Labortechnische Geräte	55
3	Ergebnisse.....	56
3.1	Zytokinmessungen.....	56
3.1.1	Einfluss der Lagerungszeit und – temperatur	56
3.1.2	Messwerte und Variationskoeffizient	56
3.2	Datenauswertung.....	58

3.3	Statistische Datenanalyse.....	60
3.4	Deskriptive Statistik	61
3.4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	61
3.4.1.1	Die Frühgeborenen.....	61
3.4.1.2	Infektionsanamnese der Mutter.....	64
3.4.1.3	Sonstige mütterliche Anamnese	65
3.4.1.4	Postnatales Outcome der Frühgeborenen	66
3.4.1.5	Infektionsanamnese der Frühgeborenen	68
3.4.2	Frühgeborene mit Sepsis - Gruppenvergleich	69
3.4.2.1	Klinische Daten.....	69
3.4.2.2	Weitere maternale Variablen.....	71
3.4.2.3	Weitere kindliche Variablen	72
3.5	Zytokine.....	73
3.5.1	Messbare Werte im Gruppenvergleich	73
3.5.2	Einflussfaktoren auf die Zytokinwerte mit klinischer Relevanz für die Ausprägung einer Sepsis	74
3.5.2.1	Einfluss neonataler Variablen auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut relevant für die Ausprägung einer Sepsis	74
3.5.2.2	Einfluss maternaler Variablen auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut relevant für die Ausprägung einer Sepsis	75
3.6	Zytokine und neonatale Sepsis	76
3.6.1	Einfluss der Entwicklung einer neonatalen Sepsis auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut.	76
3.7	Zytokine und weitere Einflussfaktoren.....	78
3.7.1	Einfluss weiterer neonataler Variablen	78
3.7.1.1	Geschlecht.....	78
3.7.1.2	ANS.....	78
3.7.1.3	Hyperbilirubinämie	78
3.7.1.4	Mehrlingsstatus	78
3.7.2	Einfluss weiterer maternaler Variablen	82
3.7.2.1	Vorzeitiger Blasensprung.....	82
3.7.2.2	Nachweis mütterlicher pathogener Vaginalkeime.....	83
3.7.2.3	Mütterlicher Diabetes	83
3.7.2.4	Praeeklampsie/ HELLP	83
3.7.2.5	Mütterlicher CRP-Wert.....	86
3.8	Ergebnisse Einzelfallbetrachtung.....	88
3.8.1	IVH.....	88

3.8.2	PVL	89
4	Diskussion	91
4.1	Methodik	91
4.1.1	Probeentnahme und Weiterverarbeitung	91
4.1.2	Verfahren (Multiplex)	92
4.1.3	Mathematisch-statistische Prüfverfahren	92
4.1.4	Patientenkollektiv	93
4.1.5	Verwendete Messwerte	94
4.1.6	Datenerhebung	94
4.2	Zytokinprofile im Nabelschnurblut	94
4.2.1	Zytokinprofil bei neonataler Sepsis	94
4.2.2	Zytokinprofil bei Mehrlingen	99
5	Ausblick	103
	Literaturverzeichnis	104
	Publikationen	122
	Kongressbeitrag	123
	Danksagung	124
	ANHANG	126
	Tabellen aus Kapitel 3 Ergebnisse	126
	Messbare Zytokinwerte der getesteten Variablen in der tabellarischen Übersicht	154
	Datenerhebungsbogen Zytokine bei FG 32-36 SSW	163

Abkürzungsverzeichnis

(S)TNF-R1	(Soluble) Tumornekrosefaktor – Rezeptor Typ 1
↓NWG	Unterhalb der Nachweisgrenze
1 Anz.	Ein Anzeichen
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AK	Antikörper
ANS (RDS)	Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrome)
APGAR	Score zur Beurteilung der Neugeborenen Adaptation nach Virginia Apgar
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachge- sellschaften
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BQS	Institut für Qualität und Patientensicherheit
B-Zellen	Immunzellen aus dem Knochenmark (Bone marrow)
CA	Chorioamnionitis
Ca ⁺⁺	Ionisiertes Calcium (2-fach positiv geladen)
CD4/8-T-Zellen	Cluster of Differentiation 4/8 – T – Zellen
CP	Cerebral Palsy
C-PAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardio-Toko-Graphie
CXC	Cystein-X-Cystein
DIG	Disseminierte Intravasale Gerinnung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EOS	Early Onset Sepsis
FG	Frühgeburt, Frühgeborene(s)
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe B - Streptokokken
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HELLP	High Elevated Liver enzyme Low-Platelet-counts (-syndrome)
HWZ	Halbwertszeit
IAIP	Inter α Inhibitor Proteine

IAIP	Inter α Inhibitor Protein
ICU	Intensive Care Unit
IFN	Interferon
IgA	Immunoglobulin A
IGF ₁	Insulin-like Growth Factor 1
IL	Interleukin
IP (CXCL)	Interferon Gamma induziertes Protein 10 (Chemokine (Cystein-X-Cystein-motif)ligand)
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Inter Quartile Range
IT-Ratio	Immature to total Neutrophil-Ratio
IUGR	Intra Uterine Growth Retardation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KDA	Kilo Dalton
KI	Konfidenzintervall
LinReg	Lineare Regression
LOS (NS)	Late Onset Sepsis (nosokomiale Sepsis)
LR	Lungenreifung
MCP (CCL)	Monozyten - Chemotaktisches Protein (Chemokine(Cystein/Cystein-motif) ligand)
MHCI/II-Rezeptor	Major Histocompatibility Complex I/II Receptor
MIP	Makrophagen inflammatorisches Protein
MRNA	Messenger Ribonukleinsäure (acid)
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NT-s	Neutrophin s
O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
p.m.	post menstruationem
PCT	Procalcitonin
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PG E ₂	Prostaglandin E ₂
PHH	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
Plazentahistol.	Plazentahistologisch
Praeekl.	Praeeklampsie
PROM (vorz. BS)	Premature rupture of membranes (vorzeitiger Blasensprung)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie

R-DNA	Ribosomale Desoxynukleinsäure (acid)
RegKoef	Regressionskoeffizient
ROP (RPM)	Retinopathia praematurorum
SD	Standardabweichung
SGA	Smal – for – Gestational - Age
SI/ SIE	Schwangerschaftsinduziert / schwangerschaftsinduzierte Erkrankung
SPM	Schläge pro Minute
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF	Tumor Groth Factor
TH0/1/2-Zellen	T-Helferzellen 0/1/2
TNF	Tumornekrosefaktor
TTN	Transitorische Tachypnoe des Neugeborenen
T-Zellen	Immunzellen nach Reifung im Thymus
U/min	Umdrehungen pro Minute
V.a.	Verdacht auf
Vag.	Vaginal
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World – Health - Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathomechanismus Frühgeburtlichkeit (Wolff, 1997)	8
Abbildung 2:	Verlauf der Serumkonzentrationen der Cytokine bei Sepsis (mit freundlicher Genehmigung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, quizlet.com).....	25
Abbildung 3:	10x 10 Bead-Matrix aus 2 Fluoreszenzfarbstoffen (Multimetrix-Handbuch, abgerufen am 21.04.2015).....	49
Abbildung 4:	Bead – Capture-Antikörper – Zytokin – Komplex (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg).....	50
Abbildung 5:	Bindung der Reportermoleküle an das Analyt (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg).....	50
Abbildung 6:	Foto Luminexgerät (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)	51
Abbildung 7:	Schematische Darstellung der Analyseeinheit (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg).....	51
Abbildung 8:	Optische Einheit (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)	52
Abbildung 9:	APGAR-Werte nach 1min. postpartal.....	63
Abbildung 10:	APGAR-Werte nach 5 min. postpartal.....	63
Abbildung 11:	Nabelschnur-pH-Wert unmittelbar postpartal.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation von Frühgeborenen (FG).....	4
Tabelle 2:	Risikofaktoren und Ursachen für Frühgeburtlichkeit.....	7
Tabelle 3:	Diagnostische Aussagekraft der vorgestellten Marker für Neonatale Sepsis (Shah et Padbury, 2014).....	27
Tabelle 4:	Morbidität von VLBW Neonaten mit und ohne EOS (Klinger et al, 2010).....	28
Tabelle 5:	Zytokine und Interferone (Wahn V (2015) Immundefektzentrum der Charite´).....	53
Tabelle 6:	Messbare Zytokinwerte & Variationskoeffizient des Gesamtkollektivs in der Übersicht (in %).....	57
Tabelle 7:	Verteilung des Gestationsalters des Patientenkollektivs.....	62
Tabelle 8:	Aufschlüsselung der Fruchtwasserqualität.....	63
Tabelle 9:	Verteilung mütterlicher Diabetes.....	66
Tabelle 10:	Liegedauer des Patientenkollektivs.....	67
Tabelle 11:	Verteilung der Diagnose ANS innerhalb des Gestationsalters.....	67
Tabelle 12:	Die Dauer der Atemtherapie des Gesamtkollektivs.....	68
Tabelle 13:	Messbare Zytokinwerte (in %): Sepsis.....	73
Tabelle 14:	Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer Sepsis oder klinischer Anzeichen einer Sepsis auf die Zytokinexpression.....	77
Tabelle 15:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen Mehrlingen, im Vergleich zu frühgeborenen Einlingen.....	79
Tabelle 16:	Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss des Status „Mehrling“ auf die Zytokinexpression.....	81
Tabelle 17:	Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Gruppenunterschiede von Einlingen & erstgeborenen vs. zweit-& drittgeborenen Mehrlingen.....	82
Tabelle 18:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen praepartal an Präeklampsie/HELLP-Syndrom erkrankter Mütter.....	84
Tabelle 19:	Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer/s Präeklampsie/HELLP-Syndroms auf die Zytokinexpression.....	85
Tabelle 20:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von FG mit mütterlicher praepartaler CRP-Erhöhung >10mg/dl im Vergleich zur Kontrollgruppe....	86

Tabelle 21:	Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer maternalen CRP-Erhöhung >10 mg/dl in den letzten 24h praepartal auf die Zytokinexpression.....	88
Tabelle 22:	Vergleich der mittleren Zytokinkonzentrationen des Gesamtkollektivs und Zytokinwerte bei Entwicklung einer IVH und PVL (Einzelfall).....	90
Tabelle 23:	Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 1.....	126
Tabelle 24:	Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 2.....	126
Tabelle 25:	Klinische Daten im Gruppenvergleich.....	127
Tabelle 26:	Weitere maternale Variablen in der vergleichenden Übersicht	129
Tabelle 27:	Weitere kindliche Variablen in der vergleichenden Übersicht	130
Tabelle 28:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von SGA vs. AGA Frühgeborenen	131
Tabelle 29:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik unterschiedlicher Gestationsalter (in SSW).....	132
Tabelle 30:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Spontangeburt, primärer Sectio und sekundärer Sectio im Vergleich	135
Tabelle 31:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit V.a. AIS vs. Kontrolle	137
Tabelle 32:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach praepartaler Tokolyse	139
Tabelle 33:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach praepartaler (<24h) mütterlicher Antibiose	140
Tabelle 34:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Lungenreifung	141
Tabelle 35:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit Ausprägung einer Sepsis oder Sepsisverdacht.....	143
Tabelle 36:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von weiblichen (Kontrollgruppe) und männlichen Frühgeborenen.....	146
Tabelle 37:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen, die ein ANS entwickelten	147
Tabelle 38:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit und ohne Entwicklung einer Hyperbilirubinämie	148
Tabelle 39:	Zytokinwerte deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung	150
Tabelle 40:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Nachweis pathogener Vaginalkeime der Mutter <1 Woche praepartal	151

Tabelle 41:	Zytokinwerte und deskriptive Statistik von FG mit maternalem Diabetes (Typ I, II, Gestationsdiabetes) im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	152
Tabelle 15z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Mehrling	154
Tabelle 18z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Präeklampsie/ HELLP	154
Tabelle 20z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Mütterliche CRP-Erhöhung <24h praepartal.....	155
Tabelle 28z:	Messbare Zytokinwerte (in %): SGA/AGA	155
Tabelle 29z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Gestationsalter in SS.....	156
Tabelle 30z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Geburtsmodus.....	157
Tabelle 31z:	Messbare Zytokinwerte (in %): V.a. AIS	157
Tabelle 32z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Tokolyse.....	158
Tabelle 33z:	Messbare Zytokinwerte (in %): mütterliche Antibiose	158
Tabelle 34z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Lungenreifung	159
Tabelle 36z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Geschlecht	159
Tabelle 37z:	Messbare Zytokinwerte (in %): ANS.....	160
Tabelle 38z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Hyperbilirubinämie.....	160
Tabelle 39z:	Messbare Zytokinwerte (in %): vorzeitiger Blasensprung	161
Tabelle 40z:	Messbare Zytokinwerte (in %): Nachweis mütterlicher pathogener Vaginalkeime	161
Tabelle 41z:	Messbare Zytokinwerte (in %): mütterlicher Diabetes.....	162

Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit ist geprägt von erhöhter Morbidität und Mortalität. Der neonatalen Sepsis kommt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Bedeutung zu, da die zu Frühgeburtlichkeit führenden pathophysiologischen Mechanismen durch Aktivierung der inflammatorischen Kaskade auch ursächlich für neonatale Sepsis sein oder diese begünstigen können. In der vorliegenden Studie wurden die Konzentrationen von effektiv 11 Zytokinen aus dem Nabelschnurblut von 94 Frühgeborenen der 33. - 37. Schwangerschaftswoche untersucht. Durch prospektive Einteilung der Neonaten in drei Gruppen (gesunde Kontrollgruppe, Sepsisverdachtsgruppe und Sepsisgruppe) sollen inflammatorische Prozesse des Neonaten im Rahmen von neonataler Sepsis und Infektion näher beleuchtet werden.

Unmittelbar nach der Geburt entnommene Nabelschnurblutproben wurden zentrifugiert und anschließend bei -80°C gelagert. Durch multiplexe Beadanalyse (xMAP-Technologie) erfolgte die Untersuchung auf 26 Zytokine quantitativ. Die Ergebnisse wurden mit den erhobenen Daten des Kollektivs verglichen und in Zusammenhang gebracht.

Die Gruppenverteilung zeigt keinen signifikanten Unterschied für das Geburtsgewicht, Small-for-Gestational-Age-Anteil, Geschlechterverteilung, Mehrlingsrate, Tokolyse, vorzeitigen Blasensprung, mütterliche Antibiose, Praeeklampsie/High Elevated Liver enzyme levels- Low Platelet counts-Syndrom, Lungenreifung, mütterlichen Diabetes, 1-Minuten-APGAR, Nabelschnur-pH, Immature to Total Neutrophil -Ratio, mütterlichen C-Reaktiven-Protein-Wert, histologische Chorioamnionitis und Intensivaufenthalt.

Die Neonaten der Sepsisverdachtsgruppe zeigen einen signifikant niedrigeren 5-Minuten-APGAR - Score, die beider Testgruppen zeigen ein signifikant niedrigeres Gestationsalter, höheren Bedarf an beatmungstherapeutischen Interventionen und häufigeres Auftreten eines Atemnotsyndroms, die der Sepsisgruppe zeigen darüber hinaus eine signifikant längere Hospitalisierungsdauer.

Bei den 26 untersuchten Zytokinen zeigt sich hinsichtlich der Sepsisgruppeneinteilung bei keinem ein statistisch signifikanter Konzentrationsunterschied.

Ein signifikanter Unterschied findet sich – unabhängig von Sepsis - für Mehrlinge gegenüber Einlingen: Mehrlinge haben eine signifikant niedrigere Konzentration von MIP-1 β als gleichaltrige Mehrlinge:

Für Mehrlinge liegt der Mittelwert bei 50,190 (SD \pm 16,831) pg/ml vs. 65,157 (SD \pm 29,179) pg/ml bei Einlingen (p-adjust_{MWU}: **0,048***; p-adjust_{linReg}: **0,033***).

Dies verdeutlicht einerseits, dass singuläre Untersuchungen des Nabelschnurblutes postpartal auf Konzentrationen der untersuchten Zytokine nicht ausreichen, um als alleiniges Screening für neonatale Sepsis dienlich zu sein.

Andererseits, dass die (Folgen der) hypoxische(n) Phase unter der Geburt, denen die nicht-erstgeborenen Mehrlinge ausgesetzt sind, deren Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut beeinflussen können.

Abstract

Preterm birth is shaped by increased morbidity and mortality. Neonatal sepsis in this context has a decisive importance, because the pathomechanisms leading to preterm delivery by activating the inflammatory cascade can lead to neonatal sepsis as well. In the present study we investigated the concentrations of finally 11 cytokines from umbilical cord blood from 94 preterms born between 33. – 37. weeks gestational age. Through prospective division into three groups (healthy control, suspected sepsis and sepsis) we want to illuminate the inflammatory process as part of sepsis and infection.

Blood samples gained directly after birth were timely centrifuged and stored by -80°C until analyzed by multiplex bead analysis (xMAP-technology) to quantify 26 cytokines. The results were compared and related to the data from the neonates and their mothers.

The group distribution shows no significant difference for birth weight, **S**mall-for-**G**estational-**A**ge, gender, multiples - status, tocolysis, **P**remature **R**upture of fetal **M**embranes, maternal antibiotic treatment, preeclampsia/ **H**igh **E**levated **L**iver enzyme levels- **L**ow **P**latelet counts-syndrome, antenatal corticosteroids, maternal diabetes, 1-minute APGAR-score, umbilical-cord-blood-pH-value, **I**mmature to **T**otal Neutrophil - ratio, maternal **C**-**R**eactive **P**rotein - value, histological chorioamnionitis and length of intensive-care-unit-hospitalization.

The preterms out of the suspected sepsis group showed a significant lower 5-minute-APGAR-score, those of both test groups showed a significant lower gestational age, advanced treatment of respiratory support and appearing from respiratory distress syndrome more often, those of the sepsis group showed at least a significant longer period of hospitalization.

Out of the 26 cytokines examined none showed a significant difference in concentration for the group division.

Independent from sepsis a significant difference was found for multiples vs. singletons: multiples have a significant lower concentration of MIP-1 β as have singletons the same age: For multiples the average is 50,190 (SD \pm 16,831) pg/ml vs. 65,157 (SD \pm 29,179) pg/ml for singletons (p-adjust_{MWU}: **0,048***; p-adjust_{linReg}: **0,033***).

On the one hand this illustrates, that single investigations of umbilical-cord-blood after birth to detect concentration values of our cytokine profile are unsatisfying for sepsis screening alone.

On the other hand that consequences of the hypoxic- phase from 2nd and 3rd multiples during birth in contrast to the 1st born, could influence the concentration of cytokines in their umbilical cord blood.

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definition

Eine physiologisch verlaufende Schwangerschaft dauert 38 bis 42 Wochen post menstruationem (p.m.); vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche bzw. vor dem 259. Tag der Schwangerschaft p.m. lebend geborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von über 500g werden laut WHO als Frühgeburt eingestuft (WHO 2009).

Eine Einteilung kann entweder nach dem Gestationsalter in SSW (wie in der vorliegenden Arbeit), nach dem Geburtsgewicht oder den Perzentilen erfolgen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation von Frühgeborenen (FG)

nach Gestationsalter (in SSW)		Nach Geburtsgewicht (in g)		Nach Perzentilen		
Frühgeborenes*	<37+0	ELBW^{1*#}	< 1000	SGA⁴	hypotroph	< 10.
extrem früh FG	<28+0	VLBW^{2*#}	<1500		schwer hypotroph	< 3.
sehr früh FG	<32+0	LBW^{3*#}	<2500		leicht hypotroph	≥3. und < 10.
mäßig früh FG	32+0 bis 33+6	normales Geburtsgewicht	2500 - 4499		eutroph	10. bis 90.
spätes FG	34+0 bis 36+6	Übergewicht	≥4500	LGA⁵	hypertroph	> 90.
					leicht hypertroph	>90. bis 97.
					schwer hypertroph	> 97.

1 = Extremely Low Birth Weight (extrem niedriges Geburtsgewicht)

2 = Very Low Birth Weight (sehr niedriges Geburtsgewicht)

3 = Low Birth Weight (niedriges Geburtsgewicht)

4 = Small-for-Gestational-Age

5 = Large-for-Gestational-Age

* nach ICD 10

Die Definitionen „Niedriges Geburtsgewicht“, „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ und „Extrem niedriges Geburtsgewicht“ sind keine sich ausschließenden Kategorien. Unterhalb der festgesetzten Grenzen sind sie allumfassend und daher überlappend (d.h. „Niedriges Geburtsgewicht“ schließt „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ ein und „Sehr niedriges Geburtsgewicht“ schließt „Extrem niedriges Geburtsgewicht“ ein). [ICD 10]

Mit freundlicher Unterstützung des Erich Salinger-Institut für Perinatale Medizin e.V.

Die moderne Perinatalogie ermöglicht es bereits, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 500 Gramm (g) zur Welt kommen. Hierfür fehlt bisher eine klare und einheitliche Definition (WHO 2009).

1.1.2 Epidemiologie von Frühgeburtlichkeit

Über die letzten Jahre hinweg betrachtet, hält sich die Frühgeborenenrate in Deutschland nahezu konstant bei um die 8-9%. Im Jahre 2008 kamen hier 60 354 Frühgeborene auf die Welt. Etwa jede 11. Geburt war somit eine Frühgeburt. Jedes 6. Frühgeborene wurde vor der 32.SSW und mit einem Körpergewicht von unter 1.500g geboren. 50.578 Kinder (83,8%) kamen zwischen der 32. und der 37. SSW zur Welt. Damit lag die Rate der Frühgeburten in deutschen Kliniken bei 9% (BQS-Qualitätsreport 2008).

Weltweit lag die Frühgeborenenrate im Jahr 2010 bei 11,1%, wobei die Industrienationen mit einer Rate von 8,6% abgebildet wurden (Bioncove et al, 2012).

1.1.3 Frühgeburtlichkeit als Gegenstand der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Studie stellt den Teil einer Serie zu Zytokinprofilen im Nabelschnurblut Früh- und Reifgeborener dar, der die Patientengruppe der 33. - 36.vollendeten SSW untersucht.

Obwohl die Gruppe der Frühgeborenen vor der 32. SSW geboren diejenigen mit der höchsten Morbidität und Mortalität sind, repräsentieren die Frühgeborenen der 33. - 36. SSW mit 60-70% den größten Anteil (Slattery et Morrison, 2002).

Zwar zeigt sich eine mit zunehmendem Gestationsalter und/oder Geburtsgewicht sinkende Mortalität (Kramer et al, 2000; Escobar et al, 2006) und Morbidität (Wen et al, 2004) von Frühgeborenen, dennoch haben „mäßig frühe FG“ und „späte FG“ gegenüber Reifgeborenen immer noch eine erheblich schlechtere Prognose (Khashu et al, 2009).

Frühgeburtlichkeit stellt einen der größten Risikofaktoren für die Entwicklung einer neonatalen Sepsis dar (Schrag et Schuchat, 2005); während Frühgeborene vor der 32. SSW mit einer Prävalenz von 20% an neonataler Sepsis erkranken, sind Reifgeborene nur noch mit einer Häufigkeit von ca. 4% betroffen (Martius et al, 1999).

Darüber hinaus steigt die Mortalität der an Sepsis erkrankten Neugeborenen antiproportional zum Gestationsalter an. Während die Mortalität für an Sepsis erkrankte Frühgeborene unterhalb der 28.SSW mit 50% angegeben wird (Wynn, 2016), liegt sie in der 34. SSW noch bei 31%, sinkt für Frühgeborene der 35.SSW auf 22%, der 36.SSW auf 15% und bleibt für Reifgeborenen schliesslich bei 12% (McIntire et Leveno, 2008).

In der vorliegenden Arbeit wird besonderes Augenmerk auf die klinische Entwicklung einer neonatalen Sepsis der untersuchten Frühgeborenen gelegt. Anhand der Untersuchung derer Zytokinprofile sollen Prognosemarker identifiziert und untersucht werden. Die Komplexität des Zytokinnetzwerkes und die multifaktoriellen Einflüsse auf die Zytokine sollen dabei Berücksichtigung finden (Balkwill et Burke, 1989).

Fetale Ursachen, wie Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Auch der sozioökonomische Status als maßgeblicher Risikofaktor, insbesondere für die sehr frühen Frühgeburten (Ancel et al, 1999) wurde hier außer Acht gelassen.

1.1.4 Ursachen und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit

Schemata für Ursachen und Risikofaktoren werden oftmals nach Unterteilung in maternale vs. fetale Beweggründe konzipiert.

Kontrovers soll hier eine tabellarische Darstellung (Tabelle 2) unterteilt in soziale und medizinische Kriterien erfolgen, wobei die sozialen Kriterien eher dem Bereich Risikofaktoren, die medizinischen am ehesten den Ursachen zuzuordnen sind, auch wenn man beide Entitäten nicht eindeutig trennen kann, da sie voneinander abhängen und sich gegenseitig bedingen können.

Auch auf die verschiedenen für die Arbeit nicht relevanten Ursachen und Risikofaktoren (Tabelle 2), sowie die möglich zugrundeliegenden Pathomechanismen soll an dieser Stelle hingewiesen werden, ohne jedoch näher darauf einzugehen.

Tabelle 2: Risikofaktoren und Ursachen für Frühgeburtlichkeit

	Soziale Kriterien	Medizinische Kriterien	Für die vorliegende Arbeit
Risikofaktoren	Rauchen ^{3,4}	<ul style="list-style-type: none"> ■ bakterielle Vaginose^{2, 16} ■ Mehrlinge⁶ ■ IUGR^{7, 16} ■ Diabetes (maternal)^{5, 16} ■ Infektionen^{8, 16} 	Relevant
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schlechter sozioökonomischer Status^{10, 16} ■ Alter der Mutter <18 >35^{13,16} ■ Drogenkonsum¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Frühgeburtlichkeit in einer vorherigen SS^{11, 16} ■ invasive Pränataldiagnostik¹⁵ ■ iatrogene Schwangerschaft¹⁶ ■ vorausgehende SS <6 Monate^{14, 16} 	Primär nicht relevant
Ursachen		<ul style="list-style-type: none"> ■ vorzeitige Wehentätigkeit^{1, 16} ■ Zervixinsuffizienz^{1, 16} ■ vorzeitiger Blasensprung^{1, 16} ■ bakterielle Vaginose^{2, 16} ■ Präeklampsie/HELLP⁹ <p style="text-align: right;">} Entzündung unterer Eipol²</p>	Relevant
		<ul style="list-style-type: none"> ■ gestörte Plazentation¹² (→ SI-Erkrankungen) ■ Erkrankungen (maternal/fetal)^{1, 16} ■ Blutgruppeninkompatibilitäten¹⁷ ■ uterine Pathologien¹⁹ ■ Plazentainsuffizienz¹⁸ 	z.T. relevant

1 Romero et al, 2006 2 Yüce et al, 2014 3 Kolas et al, 2000 4 Hammoud et al, 2005 5 Lai et al, 2015
 6 Ananth et Chauhan, 2012 7 Gilbert et Danielsen, 2003 8 MacIntyre et al, 2012 9 Celik et al, 2003
 10 Ancel et al, 1999 11 Keirse et al, 1978 12 Rath, 1999 14 Smith et al, 2003 15 Medda et al, 2003
 16 Martius et al, 1998 17 Miquel et al, 2005 18 Parker et Werler, 2014 19 Romero et al, 2014

Damit man in Hinblick auf die vorliegende Studie auch den hier untersuchten Faktoren als Ursache für Frühgeburtlichkeit des Patientenkollektivs gerecht wird, bietet sich eine zusammenfassende Unterscheidung in spontane und iatrogene Frühgeburtlichkeit gemäß der unterschiedlichen Ätiologien wie folgt an: Vorzeitige Wehentätigkeit oder Zervixinsuffizienz (40-45%), vorzeitiger Blasensprung (25-30%) und iatrogen auf Grund einer Verschlechterung des mütterlichen oder fetalen Zustandes (30-35%) (Goldenberg et al, 2008).

Diese Einteilung impliziert im Wesentlichen die Unterteilung in zwei große Hauptursachen für Frühgeburtlichkeit:

1. die entzündliche Veränderung des unteren Eipols der Mutter, verursacht durch urogenitale Infektionen (Yüce et al, 2014)
2. die gestörte Plazentation ursächlich für die SI- Erkrankungen (Reister et al, 1998).

Beide Entitäten können im Rahmen der wechselseitigen Beziehungen als beteiligte Faktoren im Zytokinstoffwechsel betrachtet werden (Yüce et al, 2014; Reister et al, 1998).

Abschließend sei noch erwähnt, dass die Ursachen für Frühgeburtlichkeit vielschichtig und multifaktoriell bedingt sind (Romero et al, 2006; Goldenberg et al, 2008).

1.1.5 Pathomechanismus Frühgeburtlichkeit

Betrachtet man den Pathomechanismus von Frühgeburtlichkeit, so kommt es zu einem durch die Bildung von Zytokinen zur Freisetzung von Prostaglandinen und hierdurch wiederum zur Zervixinsuffizienz (s. Abb. 1). Stress bedingte und uterine Faktoren, wie z.B. vermehrtes Uterusvolumen führen dagegen eher zu einer Adrenalinausschüttung mit Oxytocinbildung und dem Auftreten uteriner Wehen. Auf beiden Wegen kann mit und ohne vorzeitigen Blasensprung die Frühgeburt in Gang gesetzt werden (Wolff, 1997).

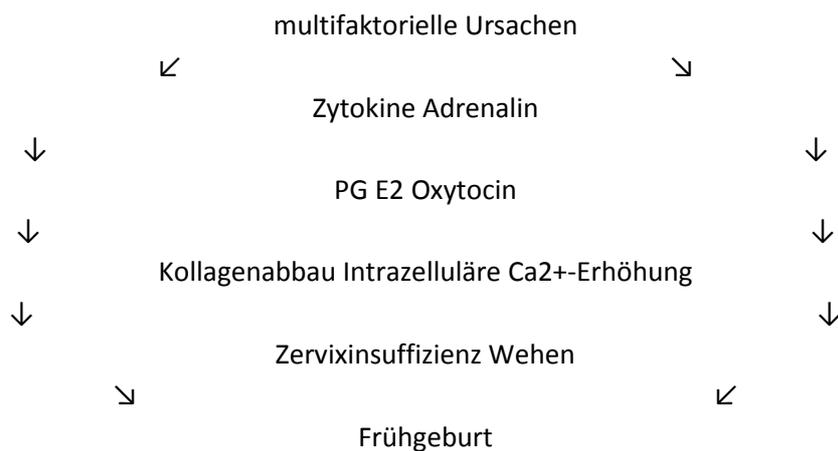


Abbildung 1: Pathomechanismus Frühgeburtlichkeit (Wolff, 1997)

1.1.6 Diagnostik und Therapie

Die diagnostischen Maßnahmen sollten sich an den aktuellen Leitlinien orientieren und auf diese wegen mangelnder Relevanz für die Fragestellung nicht näher eingegangen werden. Die therapeutischen Maßnahmen der drohenden Frühgeburt richten sich ganz entscheidend nach dem Gestationsalter des Feten und den zugrunde liegenden und/oder begleitenden Erkrankungen von Mutter und Fet. Die Säulen der therapeutischen Intervention bilden im Wesentlichen: Tokolyse, Lungenreifung, Antibiotikagabe, Thromboseprophylaxe, Geburt und psychologische Begleitung (AWMF-Leitlinie 024-019; Consensusmeeting 2002; Goldenberg, 2002).

1.1.7 Prognose

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Frühgeborene der 32. – 36. SSW im Vergleich zu Reifgeborenen eine höhere Inzidenz für neonatale Pathologien aufweisen, allen voran die Unreife bedingten Komplikationen des Respirationstraktes, wie RDS, TTN und Infektionen, gefolgt von Hypoglykämien, Temperaturregulationsstörungen, Hyperbilirubinämie, Infektionen, Apnoe und Ernährungsschwierigkeiten, was im Verlauf zu gehäuften- & prolongierten Re- & Hospitalisierungen im Gegensatz zu Reifgeborenen führt (Boyle et Boyle, 2013).

Gegenüber Reifgeborenen, die eine Morbiditätsrate von insgesamt ca. 3% aufweisen, liegt sie bei Frühgeborenen der 33. - 36. SSW bei 22,2%, wobei das Morbiditätsrisiko unterhalb der 38. SSW um den Faktor 2 pro abnehmender SSW ansteigt (Colin et al, 2010).

Andere Studien belegen eine abnehmende Morbiditätsrate von 34% in der 34. SSW über 24% in der 35. SSW, 17% in der 36. SSW auf 14% ab der 37.SSW (McIntire et Leveno, 2008).

Das Mortalitätsrisiko für Frühgeborene der 32. – 36. SSW liegt insgesamt ca. drei- bis fünfmal höher als für Reifgeborene (Colin et al, 2010).

Auch das längerfristige Outcome dieser Patientengruppe insbesondere die kognitive einerseits und die soziale Entwicklung andererseits wird durch Studien als verzögert, bzw. problematisch beschrieben (Boyle et al, 2012).

Van Baar et al berichten über eine IQ - Differenz von 3 Punkten, sowie eine längere benötigte Zeitspanne von zu bearbeitenden altersgerechten Aufgabenstellungen. Frühgeborene wiesen mehr Verhaltensauffälligkeiten (insbesondere Internalisierungsstörungen mit 27% oberhalb der Borderline-Grenze), ebenso mehr Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivitätsstörungen auf (Van Baar et al, 2009). Die Gruppen der moderaten und späten Frühgeborenen bedingen zudem gegenüber den sehr frühen und extrem frühen Frühgeborenen eine sehr viel höhere Belastung des Gesundheitssystems, was vor dem Hintergrund der abnehmenden Morbidität und Mortalität (Femitha et al, 2012; Kramer et al, 2000) mit steigendem Gestationsalter durch die sehr viel größeren Zahlen dieser beiden Patientengruppen einerseits an Widersprüchlichkeit verliert (Boyle et al, 2012) und durch die Vermutung andererseits, aufgrund von Frühgeburtlichkeit auch ohne eine neonatale Erkrankung aber aufgrund eingeschränkten Wachstums und Entwicklung der Lunge als Grundlage für reduzierte pulmonale Kapazität im Verlauf der weiteren Kindheit erhöhte pulmonale Beeinträchtigungen aufzuweisen, plausibel erscheint (Colin et al, 2010).

1.1.7.1 Respiratorische Erkrankungen

Die Angaben in der Literatur schwanken von einem vierfach erhöhten Risiko für RDS bei späten und einem zehnfach erhöhten Risiko bei moderaten Frühgeborenen (Escobar et al, 2006) über ein fünffach (Wang et al, 2004) erhöhtes Risiko von späten Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen. Eine breit angelegte Studie aus den USA ergab eine Prävalenz von 9% für respiratorische Kasuistiken in der Altersgruppe der späten Frühgeborenen gegenüber 1% unter Reifgeborenen (Hibbard et al, 2010; Escobar et al, 2006).

1.1.7.2 Hypoglykämie

Im Gegensatz zu Reifgeborenen entwickeln Frühgeborene aufgrund ihrer geringeren Glykogenreserven sehr viel rascher eine Hypoglykämie und verfügen darüber hinaus über verminderte Möglichkeiten einen reaktiv-ketogenen Metabolismus einzuleiten (Garg et Devaskar, 2006; Wang et al, 2004).

1.1.7.3 Temperaturregulationsstörungen

Frühgeborene der 34. - 37. SSW werden allgemein als anfälliger gegenüber Kältestress eingestuft (Laptook et Jackson, 2006).

Zehn Prozent der späten Frühgeborenen benötigen aktives Temperaturmanagement, während Reifgeborene davon nicht profitieren (Wang et al, 2004; Laptook et Jackson, 2006).

1.1.7.4 Hyperbilirubinämie und Ernährungsschwierigkeiten

Saug- und Schluckkoordination der Frühgeborenen sind noch unreif (Adamkin, 2006). Als weitere Schwierigkeit kann der verminderte Tonus und die ausgeprägte Schläfrigkeit der Frühgeborenen genannt werden, die erschwerte Ernährungsbedingungen insb. auch für das Stillen darstellen und dadurch wiederum Hyperbilirubinämien begünstigen (Adamkin, 2006; Bhutani et Johnson, 2006; Watchko, 2006), auch wenn der häufiger vorzufindende Geburtsmodus unter Frühgeborenen in Form einer Sectio caesarea das Risiko einer Hyperbilirubinämie verringert (Hellmeyer et al, 2012).

1.1.7.5 Apnoe

Die Apnoe- Inzidenz unter Frühgeborenen nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab; Henderson-Smart berichtete bereits im Jahre 1981 über 54% der 30. - 31. SSW bis hin zu 7% in der 34. - 35. SSW (Henderson-Smart, 1981).

Laut Hodgman et al zeigt die Hälfte der Frühgeborenen der 32. - 36. SSW Episoden einer 15 sec oder länger andauernden Apnoe, woraus die Autoren ableiten, es handle sich um normale Erscheinungen des Frühgeborenen als Ausdruck der zentralen Unreife in diesem Stadium (Hodgeman et al, 1990).

1.1.7.6 Infektionen

Frühgeborene sind aufgrund ihrer immunologischen Unreife anfälliger für Infektionen als Reifgeborene (Benjamin et Stoll, 2006).

Kashu et al zeigten in Ihrer Studie eine fünffach erhöhte Rate an klinisch und/oder laborchemisch manifesten Infektionen unter Frühgeborenen der 33. - 36. SSW gegenüber Reifgeborenen (Khashu et al, 2009).

McIntire und Leveno berichteten über signifikant mehr Fälle von klinisch nachgewiesener sowie durch positive Blutkulturen erhobene Fälle von Sepsis unter Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen (McIntire et Leveno, 2008).

1.1.8 Weitere neonatale Erkrankungen im Zusammenhang mit moderater & später Frühgeburtlichkeit

1.1.8.1 ANS

Das Atemnotsyndrom ist trotz großer Fortschritte in der Perinatalogie ein Hauptproblem und maßgeblicher Faktor für Mortalität und Morbidität unter Frühgeborenen. Die Mortalität von ANS, welches in diesen Fällen als die führende Todesursache angegeben worden sein muss, liegt für Frühgeborene insgesamt seit Einführung der Surfactanttherapie bei ca. 19% (Wauer et al, 1996). Während 60-80% der zwischen der 26. und 28. SSW Geborenen an dieser Komplikation leiden, sinkt die Inzidenz auf 15-30% in der 32. - 36. SSW. Dies ist u.a. den physiologischen fetal ablaufenden Lungenreifungsprozessen zu zuschreiben (Pickerd et Kotecha, 2009).

Kinder von Diabetikerinnen (Moore, 2002) und männliche Frühgeborene mit einer Rate von 1.3:1 sind häufiger betroffen (Dani et al, 1999).

Als weitere Risikofaktoren gelten Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsmodus Sectio caesarea, schwangerschaftsinduzierte intrahepatische Cholestase, angeborene Anomalien u.a.

Ursächlich ist eine insuffiziente Produktion und Funktion von Surfactant, sowie die strukturelle Unreife der Lunge, des Atemapparates und der zugehörigen zentralen Steuerungselemen-

te. Um die 24. SSW können erste Surfactantkomponenten in Form lamellärer Einschlusskörperchen, produziert von zu diesem Zeitpunkt erstmalig in Typ I und II differenzierte Pneumozyten, nachgewiesen werden, eine erste unreife Grundlage dafür, dass pulmonaler Gasaustausch und Oxygenierung stattfinden können (Kotecha, 2000).

Ohne die Reduktion der Oberflächenspannung durch suffizientes Surfactant kommt es in den betroffenen Kindern zu progressiver Ausbildung von Atelektasen, Kollaps der Alveolen insb. im Endexpirium und somit zu einer Abnahme des funktionellen Residualvolumens. Durch die erhöhte Oberflächenspannung wird ein höherer Druckgradient zur Inflation der Lunge benötigt, die Compliance ist herabgesetzt und die Atemarbeit wird zunehmend erschwert. Das Atemzugvolumen ist sehr niedrig, das Totraumvolumen zu groß; insgesamt kann ein erhöhtes Minutenvolumen entsprechend der kompensatorisch erhöhten Atemfrequenz resultieren, die alveoläre Ventilation bleibt aber inadäquat.

Durch ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis, entstanden durch Koexistenz von kollabiertem und überblähtem Lungengewebe (insb. durch mechanische Ventilation verstärkt), kommt es über einen insuffizienten Gasaustausch zu einer respiratorischen Azidose und Hypoxämie. Persistierende Hypoxämie führt zu metabolischer Azidose und Hypotension, wiederspiegelt in der gemischt metabolischen und respiratorischen Azidose der Astrup-Werte eines RDS-Patienten. Diese Umstände wiederum führen zu einer reduzierten Surfactant-Produktion und erhöhen den pulmonalkapillären Widerstand; der circulus vitiosus schließt sich.

Das klinische Bild wird dominiert von supra- und infraclavikulären, intercostalen, subcostalen und sternalen Einziehungen, sowie paradoxer Atemmechanik, Nasenflügeln, Tachypnoe und Zyanose.

Erste Schädigungen des Lungengewebes werden histopathologisch bereits in den ersten 30 min eines ANS nachweisbar.

Unbehandelt kommt die endogene Surfactantproduktion nach 2-3 Lebenstagen langsam in Gang und - insofern Hypoxämie, Azidose und begrenzte Reserven nicht ihren Tribut gefordert haben – kann eine Rekonvaleszenz beginnen. Bei vielen Frühgeborenen führt die pathologisch veränderte Lungenarchitektur trotzdem zu chronischen Folgeschäden vornehmlich in Form einer BPD (Pickerd et Kotecha, 2009).

Seit Einführung der Lungenreifungsprophylaxe von der 24. – 34.SSW für Frauen mit Frühgeburtsrisiko beginnend Anfang der 90er Jahre, konnte die Inzidenz von ANS erheblich gesenkt werden. Die Lungenreifung ist somit die wichtigste Präventivmaßnahme (Roberts et Dal Ziel, 2006).

1.1.8.2 IVH

Die intraventrikuläre Hämorrhagie ist eine Komplikation, die mit Frühgeburtlichkeit vorwiegend vor der 32. SSW vergesellschaftet ist. Bei ca. einem Viertel der Frühgeborenen der 24. SSW ist mit einer IVH zu rechnen, danach nimmt die Inzidenz stark bis auf ca. 2% unter den moderaten – späten Frühgeborenen mit sinkender Tendenz ab, so dass nach der 34. SSW nur noch ein geringes Risiko für ihr Auftreten besteht (Jain et al, 2009).

Zum Vergleich liegt die Inzidenz unter reifen Neugeborenen bei ca. 0,19%, unterscheidet sich jedoch deutlich in ihrem Erscheinungsmuster (Marrocchella et al, 2014).

Ihre Pathogenese ist multifaktoriell bedingt. Ein Zusammenspiel der temporären Fragilität des vaskulären Konglomerats der germinalen Matrix als Grundlage für Hämorrhagie einerseits und die starke sensibel variierende Fluktuation im zerebralen Blutfluss andererseits bedingen ein fragiles Konstrukt sehr anfällig für sämtliche Störgrößen, die zu Rupturierungen des Gefäßkonglomerats und somit zu Blutungen führen können. Altersabhängige oder genetisch bedingte Unreife der Hämostasemechanismen kann ursächlich sein, sowie das Ausmaß verstärken (Ballabh, 2014).

Als primäre Risikofaktoren für die Erhöhung der Fluktuationen im zerebralen Blutfluss und damit indirekt auch für die Entwicklung einer IVH gelten hauptsächlich vaginaler Entbindungsmodus, niedriger APGAR-Score, schweres ANS, Pneumothorax, Hypoxie, Hyperkapnie, Krampfanfälle, PDA und Infektion (Ballabh, 2014).

In 90% der Fälle tritt das Ereignis in den ersten 3 Lebenstagen auf. Die Klinik reicht von diskreten leicht zu übersehenden Anzeichen bis hin zu einem Komplex aus Koma, Atemstörungen, Dezerbrationsstarre und generalisierten tonischen Anfällen bei ausgeprägten Blutungen (Paulus et Schröder, 2012).

Die Auswirkungen bestehen bei 50-75% der an IVH erkrankten und überlebenden Frühgeborenen in der Ausprägung einer Zerebralparese, im weiteren Verlauf geistiger Retardierung und/ oder eines Hydrozephalus (Sherlock et al, 2005; Luu et al, 2009).

Auch auf die IVH hat die antenatale Glukokortikoidgabe im Rahmen einer Lungenreifung eine präventive Wirkung (Roberts et Dal Ziel, 2006; Ballabh, 2014).

1.1.8.3 PVL

Die periventrikuläre Leukomalazie ist in bis zu 75%-80% (Volpe, 1998) vergesellschaftet mit der IVH und von dieser differentialdiagnostisch abzugrenzen. Sie ist arteriell durch Infarzierung (Volpe, 1998) verursacht, liegt weiter okzipital, ist meist bilateral, nicht hämorrhagisch

angelegt und kann in multiple kleine Pseudozysten übergehen, wobei die zystische Form dank dem Benefit der Fortschritte in der Perinatalogie zunehmend seltener auftritt. Definiert ist sie als fokale, vornehmlich periventrikuläre Nekrose mit diffuser, reaktiver Astroglieose in der umliegenden weißen Substanz. Risikofaktoren der PVL sind Frühgeburtlichkeit, Unreife, intra- und periventrikuläre Blutungen, kardiorespiratorische Störungen und praenatale entzündliche oder infektiöse Erkrankungen bei Mutter und/oder Kind (Paulus et Schröder, 2012; Volkmar, 2012).

Als ursächlich wird eine reifeabhängige Vulnerabilität von Präoligodendrozyten der Weißen Substanz gegenüber freien Radikalen - während Hypoxie und Ischämie von aktivierter Mikroglia produziert – diskutiert (Volpe, 2003).

Eine Verstärkung der Vulnerabilität durch bakterielle Antigene und die Reaktion der körpereigenen Abwehr auf diese im Fall einer perinatalen Infektion ist ebenfalls Bestandteil der Hypothese (Volpe, 2003) und stützt sich auf das erhöhte Risiko der Entwicklung einer PVL nach intrauteriner Infektion (Gagliardi et al, 2013).

Eindeutige Aussagen zur Prävalenz lassen sich aufgrund fehlender Daten wie folgt eher aus den Korrelaten zu neurologischen Defiziten bei überlebenden Frühgeborenen ableiten, möglich durch die Korrelation von Schädigungsausmaß und zerebraler Beeinträchtigung (Blauert et al, 2011).

Die zystische Form ist eher mit Folgeschäden in Form einer Zerebralparese (10% der <1500g), die diffuse Form eher mit kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten (50% der <1500g) vergesellschaftet (Volpe, 2003).

Einer schwedischen Studie zu Folge liegt die Prävalenz für Zerebralparese bei Neonaten unter der 28.SSW bei 7,7%, zwischen der 28. – 31. SSW bei 4%, zwischen der 32.-36. SSW bei 0,7% und ab der 37. SSW bei 0,1% (Himmelman et al, 2005).

Insgesamt sind ca. 25% aller neu aufgetretenen Fälle von infantiler Zerebralparese durch Frühgeburten unterhalb der 34. SSW bedingt (Blauert et al, 2011).

1.1.8.4 BPD

Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine chronisch inflammatorische, potentiell reversible Atemwegserkrankung, die vorwiegend bei strukturell unreifer Lunge und nach Atemnotsyndrom somit vorwiegend bei sehr unreifen Frühgeborenen auftritt (Gortner et Meyer, 2007).

Per Definitionem spricht man bei einer zum Zeitpunkt der 36. postmenstruellen Woche oder zum Zeitpunkt der Entlassung zur Aufrechterhaltung einer arteriellen Sauerstoffsättigung

(SaO₂) von $\geq 90\%$ notwendigen Sauerstofftherapie von einer BPD; zu diesem Zeitpunkt kann eine Einteilung in die Schweregrade „mild, moderat und schwer“ erfolgen (Jobe et Bancalari, 2001).

Mit den Erfolgen der Surfactant-, sowie Ausreifungen in der maschinellen Beatmungstherapie entsprechend den Ansprüchen und Bedürfnissen der sich verjüngenden Frühgeborenen trat ein Wandel der bisher bekannten Form von BPD in Erscheinung (Thomas et Speer, 2005).

Frühere Langzeitstudien befassten sich mit den Folgen der „alten“ Form und zeigten, dass sehr häufig in Adoleszenz und frühem Erwachsenenalter eine gestörte Lungenfunktion mit hyperreagiblem Bronchialsystem auftritt (Northway et al, 1990).

Beteiligte Frühgeborene hatten ein mittleres Gestationsalter von rund 33+5 Schwangerschaftswochen und ein korrespondierendes Geburtsgewicht von mehr als 1600g (Northway et al, 1967, Gortner et Meyer, 2007).

In dieser Gruppe werden aktuell nur noch in Ausnahmefällen chronische Störungen des Gasaustauschs beschrieben (Gortner et Meyer, 2007).

Besonders betroffen sind aktuell mit einer Gesamtbeteiligung von über 65% Frühgeborene unter der 28.SSW und unter 1000g Geburtsgewicht (Thomas et Speer, 2005).

Von den Frühgeborenen in Deutschland unter der 32. SSW sind rund 15% betroffen (Gortner et Meyer, 2007).

Als Hauptrisikofaktor zählt studienübergreifend die Unreife (Jobe et Bancalari, 2001; Thomas et Speer, 2005; Gortner et Meyer, 2007).

Wesentliche weitere pränatale Risikofaktoren sind intrauterine Wachstumsretardierung und intrauterine Inflammation durch ascendierende Infektionen. Postnatale Risikofaktoren sind - neben genetischen Komponenten - maschinelle Beatmung, postnatale Infektionen sowie ein behandlungsbedürftiger Ductus arteriosus. Wesentliche Präventivmaßnahmen sind die rechtzeitige intratracheale Surfactant-Applikation, neueren Studien zufolge zusätzlich die intravenösen Gaben von Koffeinzitrat, Vitamin A sowie von Hydrocortison bei Frühgeborenen nach intrauterin ascendierender Infektion (Gortner et Meyer, 2007).

Im Mittelpunkt des Konzepts zum Pathomechanismus der BPD steht aktuell die optional pränatal beginnende inflammatorische Läsion der Lunge bei IUGR oder ascendierender Infektion, die postnatal zuerst durch ventilatorinduzierte entzündliche Lungenreaktionen, danach durch schweres ANS, inadäquate Surfactantgaben, postnatale Infektionen, hämodynamisch

relevanten Ductus arteriosus und Flüssigkeitsüberladung der Lunge z.B. bei PDA noch akzentuiert und chronifiziert werden kann (Gortner et Meyer, 2007).

Zytokine scheinen in diesem Zusammenhang eine übergeordnete Rolle zu spielen. Durch Zytokine, proteolytische Enzyme, und toxische Sauerstoffradikale kommt es zu einer Schädigung des Lungenparenchyms. Bei Fortbestehen des Entzündungsprozesses kann dies einerseits in emphysematösen Veränderungen, Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur und Ausbildung einer Fibrose resultieren („alte“ Form) (O'Brodovich et Mellins, 1985; Speer et Groneck, 1993; Groneck et al, 1994).

Andererseits konnte ein Zusammenhang zwischen einer pulmonalen Überexpression von Zytokinen (TNF- α , TGF- α , IL-11 und IL-6), welche durch maschinelle Beatmung induziert wird (Dreyfuss et Saumon, 1998), und einer gestörten Lungenentwicklung aufgezeigt werden („neue“ Form) (Hardie et al, 1997; Miyazaki et al, 1995).

Die Klinik von an BPD leidenden Kindern ist wie bereits erwähnt geprägt von einer kontinuierlichen Sauerstoffabhängigkeit gepaart mit Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, spontanen Sättigungsabfällen und plötzlich auftretenden obstruktiven Apnoen. Oberstes therapeutisches Ziel besteht vor allem in der Minimierung des Beatmungstraumas (Speer, 1999).

Durch eine frühzeitige Extubation und Weiterführung der Beatmung mittels CPAP kann die Inzidenz der BPD gesenkt werden (Van Marter et al, 2000).

1.1.8.5 CA/AIS

Grundlage der Chorioamnionitis ist eine Entzündung der Eihäute und des Chorions der Plazenta, hauptsächlich verursacht durch aufsteigende vaginale Infektionen bei vorzeitigem Blasensprung. Aber auch Verläufe mit intakten Eihäuten und selten nach hämatogener Streuung sind beschrieben (Martinelli et al, 2012).

Die Chorioamnionitis ist eng vergesellschaftet und wird manifest in einem Amnioninfektionssyndrom, klinisch diagnostizierbar anhand der folgenden Kriterien:

- Temperatur >38°C
- CRP >10mg/dl
- Leukozytose >12 000/dl
- Fetale Tachykardie (HF >160 spm)
- Maternale Tachykardie (HF >100 spm)
- foetides Fruchtwasser
- unstillbare vorzeitige Wehentätigkeit
- vorzeitiger Blasensprung
- druckdolenter Uterus

(AWMF-Leitlinie 015/029).

Die Inzidenz der CA liegt bei 1-4% aller Schwangerschaften. Ein Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und CA/AIS lässt sich anhand der weiter aufgeschlüsselten Daten wie folgt ablesen: 40-70% der Frühgeburten verzeichnen klinische und/oder histologische Anzeichen einer CA, während in Abhängigkeit vom Gestationsalter in absteigender Häufigkeit nur noch 1-13% der Reifgeborenen betroffen sind.

Nach Gestationsalter gestaffelte Zahlen für Anzeichen einer CA liegen bei 50% für FG der 23. - 24. SSW und absteigend nur noch 5% für Reifgeborene (> 37. SSW), was wiederum der zunehmenden Immunkompetenz proportional zum Gestationsalter zugeordnet werden kann (Tita et Andrews, 2010).

Risikofaktoren für CA sind u.a.: PROM, bakterielle Vaginose (insb. Streptokokken B - und Ureaplasmen – Kolonisation), multiple vaginale Untersuchungen, prolongierte Wehentätigkeit, Nulliparität, Spinalanästhesie, Geschlechtskrankheiten, kompromittierter Immunstatus, Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie Rauchen (Martinelli et al, 2012).

Zur Verbesserung der Früherkennung konnten bisher einige Biomarker aus Serum und Fruchtwasser wie CRP, Matrix-Metalloprotease-8, Ferritin, Placenta-Alkalische-Phosphatase, lipopolysaccharidbindendes Protein und intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1 identifiziert wer-

den, deren Aussagekraft aber zum Teil (ausgenommen CRP) kontrovers diskutiert wird (Martinelli et al, 2012).

Ein hoher Stellenwert in der Diagnostik eines Amnioninfektionssyndroms kommt den Zytokinen insbesondere der IL-6 – Konzentration in unterschiedlichen Medien untersucht zu. Ein Anstieg der Konzentration von IL-6 in Fruchtwasser, Zervixsekret, mütterlichem und fetalem Serum kann in kausalen Zusammenhang mit einer ablaufenden Infektion gebracht werden (Zhang et al, 2000; El-Bastawissi et al, 2000; Figueroa et al, 2005).

Die Gesamtmorbidität für Neonaten, die einer CA ausgesetzt waren, wird mit 55% angegeben (Ramsey et al, 2005).

Durch ascendierende in die Lunge invadierende Keime ergibt sich für den Feten ein deutlich erhöhtes Risiko für pulmonale und in der Folge systemische Komplikationen, wie ANS, Pneumonie, BPD, CP, IVH, Sepsis und DIG (Martinelli et al, 2012).

Das Risiko an einer CA folgenden neonatalen Sepsis zu erkranken (Morales et al, 1987) und zu versterben liegt für Frühgeborene bei ca. 10% (Fahey, 2008).

Bei manifestem AIS treten ANS (62% vs. 35%), IVH (56% vs. 22%) und die neonatale Sepsis (28% vs. 11%) ca. doppelt so häufig auf (Morales et al, 1987).

1.2 Sepsis

1.2.1 Definition

Neonatale Sepsis, ein maßgeblicher Faktor für Morbidität und Mortalität in der Neonatologie ist mit einer Gesamtmortalität von 40% assoziiert (Camacho-Gonzalez al, 2013). Sie lässt sich aufgrund der anderen (Patho-)Physiologie Früh- und Neugeborener insbesondere bei diesem Patienten Klientel nicht immer nur anhand eindeutig messbarer Parameter festmachen. Es werden in die Einschlusskriterien im Unterschied zur Diagnostik beim Adulten vermehrt auch Beobachtungswerte mit eingeschlossen, die in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des Betrachters in ihrer Subjektivität an Aussagekraft gewinnen können.

Kriterien neonatale Sepsis

- CRP >10mg/dl
- nachgewiesener Keim (in Abstrichen oder pos. Blutkultur)
- Procalcitonin >20 mg/dl
- Leukozyten >20 <5
- IT-Ratio >0.16 (0.2)

Klinische Symptomatik

- Temperaturregulationsstörungen: <36 – 37,5°C>
- steigender Beatmungsbedarf
- steigender Katecholaminbedarf
- Hautkolorit grau-marmoriert, zentralisiert, / „schlecht-aussehendes Kind“
- Ernährungsprobleme (nicht adäquate Steigerung der Nahrungsmenge, keine Verdopplung /d bis zum 10.Lebenstag)
(Bekhof et al, 2013; Shah et Padbury,2014)

1.2.2 Einteilung

Anhand des Zeitfensters für das Auftreten der Symptome postpartal lässt sich neonatale Sepsis in zwei Gruppierungen unterteilen:

- Early onset Sepsis (EOS) und
- Late onset Sepsis (LOS),

wobei in der vorliegenden Arbeit nur das Spektrum der EOS mit einbezogen wurde.

Basierend auf der Annahme, dass beide Entitäten auf unterschiedliche Infektionswege und dadurch auch auf unterschiedliche (wenn auch sich überschneidende) Erregerspektren zurückzuführen sind, konnten sich analog zwei unterschiedliche Therapieregime etablieren (Sha et Padbury, 2014).

1.2.2.1 EOS/ LOS

EOS ist definiert als das Auftreten o.g. Kriterien in den ersten 72h postpartal und wird daher kausal auf eine vertikale Übertragung des mütterlichen Keimspektrums auf den Feten a.e. intrapartal verstanden.

Im Gegensatz dazu wird LOS als das Auftreten von Symptomen außerhalb dieses Zeitfensters (>72h postpartal) definiert und auf horizontale und postnatale Erregerübertragung zurückgeführt (Bizzarro et al, 2005). Ein weiteres Kriterium für die Einteilung kann das ursächliche Erregerspektrum sein. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Infektion mit zunehmender Hospitalisierungsdauer deutlich ansteigt und Frühgeborene aufgrund ihrer Unreife insgesamt eine längere Hospitalisierungsdauer benötigen, somit ihr Risiko für nosokomiale Infektionen im Vergleich zu Reifgeborenen deutlich erhöht ist.

Zusätzliche Kriterien nosokomiale Sepsis

- Symptome einer Sepsis >72h post partum
- vorz. BS >12h praepartum
- Tokolyse
- Mütterliche Antibiose 1 Woche vor Geburt

(Rodríguez Cervilla et al, 1998; Moro et al, 1996).

Risikofaktor für EOS ist - allen voran - die Frühgeburtlichkeit, was u.a. auf die mit abnehmendem Gestationsalter zunehmende Unreife des Immunsystems und die höhere Inzidenz an Komplikationen und Erkrankungen zurückgeführt werden kann. Weitere relevante Risikofaktoren sind der vaginale Nachweis von GBS der Mutter (für die GBS induzierte EOS) sowie PROM, CA, AIS und häufige intrapartale vaginale Untersuchungen, insbesondere nach Blasensprung, welche wiederum ursächlich für ascendierende Infektionen im Sinne einer CA/AIS sein können (Schrag et Schuchat, 2005; Sha et Padbury, 2014).

Bei genauerer Betrachtung der CA als erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer EOS fällt auf, dass vor allem Frühgeborene mit einem Gewicht unter 2500g bei CA Exposition mit dem klinischen Bild einer Sepsis reagieren (16,2 vs. 4,1%) (Sperling et al, 1988).

Unterschieden werden kann auch das Risiko nach klinischer vs. histologischer CA.

Das Risiko nach histologischer CA an einer EOS zu erkranken, wird nach Strunk et al. mit einer OR von 2.31 (95% CI = 1.03–5.15) angegeben.

Im Gegensatz hierzu soll histologische CA sich aufgrund der Stimulation des neonatalen Immunsystems auf u.a. LOS nach Strunk et al eher risikomindernd auswirken (Strunk et al, 2012).

Voraussetzung für den Erwerb einer nosokomialen Infektion ist der Kontakt zu dem typischen Keimspektrum im Krankenhaus. Frühgeborene sind oft schon vor ihrer Geburt durch präventive und/oder therapeutische Maßnahmen Krankenhauskeimen ausgesetzt. Moro et al. fanden in einer breit angelegten Studie eine Sepsisrate von 2,9%, die sich für die Neugeborenen unter 1500g auf 17,8% erhöhte. Dies führten sie einerseits auf die unreifebedingte höhere Anfälligkeit der Frühgeborenen für Infektionen, sowie auf die steigende Anzahl an durchgeführten invasiven (Katheter-)Maßnahmen mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht zurück (Moro et al, 1996).

Auch Sohn et al konnten ein steigendes Risiko für nosokomiale Sepsis mit abnehmendem Geburtsgewicht und/oder Gestationsalter signifikant korrelieren. Die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer neonatalen Sepsis erhöhte sich bei Vorliegen einer respiratorischen Problematik der Neugeborenen noch weiter (Sohn et al, 2001).

Als signifikante Risikofaktoren konnten invasive Interventionen wie Nabelgefäßkatheter, mechanische Ventilation, parenterale Ernährung und chirurgische Eingriffe detektiert werden, wobei das Risiko eine Sepsis zu entwickeln mit Dauer und Anzahl der Maßnahmen anstieg (Sohn et al, 2001).

Als Goldstandard der Sepsisdiagnostik zählt nach wie vor der Nachweis von Erregern durch positive Blutkulturen. Gerade in der Neonatologie wird dieses Verfahren durch die gering verfügbaren Mengen an Blut, die niedrigen Erregerkonzentrationen und den Zeitfaktor (Ergebnisse nach 24-48h) erschwert, was zu einer sehr viel niedrigeren Sensitivität im Vergleich zur Erwachsenenendiagnostik und geringeren Zufriedenstellung der Durchführenden beiträgt (Sha et Padbury, 2014).

Diesem Umstand und um die Verzögerungszeiten von Diagnostik bis zur Behandlung möglichst gering und unnötige Einsätze von Antibiotika und invasiven Maßnahmen zu verhindern ist u.a. die Tatsache der fortwährenden Suche nach sensitiveren Sepsis Markern insbesondere in der Neonatologie geschuldet.

Neuere Techniken, wie in-situ-Hybridisierung, Gen-Sequenzierung, Massenspektroskopie, Polymerase-Kettenreaktion, Immunoassey und Durchflusszytometrie werden fakultativ zur Verbesserung der Diagnostik herangezogen.

1.2.3 Diagnostik

1.2.3.1 Leukozyten, Neutrophile und IT-Ratio

Allen Tests gemeinsam ist ihre hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität. Durch Serienbestimmung der Leukozytenzahlen alle 4-6h in Kombination mit Blutkulturen kann eine Sensitivität und ein negativer Vorhersagewert nach 24h von 100% erreicht werden, Spezifität (51%) und positiver Vorhersagewert (8,8%) reichen für ein sicheres und eindeutiges Therapiemanagement aber nicht aus (Murphy et Weiner, 2012).

Die Referenzwerte für Leukozytenzahlen bei Neonaten sind streng nach Gestationsalter gestaffelt.

ANC (Absolute Neutrophile Count) :

- >36 SSW. – 3500/mm³
- 28 – 36 SSW. - 1000/mm³
- <28 SSW. – 500/mm³

TNC (Total Neutrophile Count) für 6-8h p.p:

- >36 SSW. – 7500/mm³
- 28 – 36 SSW. - 3500/mm³
- <28 SSW. – 1500/mm³

(Schmutz et al, 2008)

An Sepsis erkrankte Neonaten weisen vorwiegend eine Neutropenie auf (Gerdes, 1991). Einflussfaktoren auf einen Boost unreifer Neutrophiler aus dem Knochenmark reichen über Wehentätigkeit, prolongierte Oxytocinpräsenz, maternalen Hypertonus, perinatale Asphyxie bis hin zu langen Wehenphasen, was ähnliche Schwachstellen der IT-Ratio erkennen lässt (Manroe et al, 1979).

Zusammenfassend ist die Aussagekraft dieser Werte und deren Quotienten limitiert.

1.2.3.2 C - Reaktives – Protein (CRP)

als Akutes-Phase-Protein von der Leber generiert ist der häufigst frequentierte und gilt als spezifischer aber „später“ Marker von neonataler Sepsis (Ng, 2004).

Die Latenzzeit nach Infektion beträgt 10-12h bei einer HWZ von 24-48h. Serienbestimmungen alle 24h-48h bringen eine Sensitivitätserhöhung (Hofer et al, 2012) und sind geeignet die Effektivität des Therapieregimes zu überprüfen, sowie den Abbruch bei Verdachtstherapie zu rechtfertigen (Benitz, 2010).

Obwohl bekannt ist, dass Frühgeborene niedrigere Basiswerte, sowie einen geringeren Anstieg des CRPs als Antwort auf Infektionen aufweisen, sind weitere Untersuchungen zum Einfluss von Gestationsalter und Geburtsgewicht auf die Kinetik von CRP und zur Etablierung geeigneter Referenzwerte notwendig. Bedacht werden muss außerdem, dass auch „nicht-Infektiöse“ Zustände zu einer CRP-Elevation führen können. Dazu gehören u.a. das (Mekonium-) Aspirationssyndrom, traumatischer oder ischämischer Gewebeuntergang und Hämolyse als primär aseptische Vorgänge, sowie eine histologische Chorioamnionitis (Hofer et al, 2012).

Der Schluss der therapeutischen Lücke (Latenzzeit von CRP 10-12h nach Infektion) bedingt die Hinwendung zu weiteren Biomarkern:

1.2.3.3 Procalcitonin (PCT)

Seit Mitte bis Ende der 90er Jahre kann durch PCT als frühes Akute-Phase-Protein von Hepatozyten und Makrophagen produziert/sezerniert mit einem Anstieg bereits 4h nach erster Exposition von bakteriellen Antigenen, die diagnostische Lücke von CRP deutlich verkleinert werden (Dandona et al, 1994).

Mit einer HWZ von 25-30h ist es durch seine im Gegensatz zu TNF- α und IL-6 längere konstante Spiegelerhöhung auch für die Vorhersage der Infektionsschwere, Therapieeffektivität und für die Prognosestellung besser geeignet (Ng, 2004; Whicher et al, 2001).

Auch bei CRP- Erhöhungen durch Trauma, viraler Infektion, (Mekonium-)Aspiration und Hypoxämie kann durch PCT- Bestimmung (keine oder nur minimale Konzentrationsänderung) ein septisches Geschehen ausgeschlossen werden (Whicher et al, 2001).

Durch seine hohe Sensitivität (83–100%) und Spezifität (70–100%) erscheint PCT auf den ersten Blick ein idealer Sepsis-Marker zu sein. Die diagnostische Aussagekraft bzgl. Sepsis scheint nach genauerer Evaluation lediglich bei Neugeborenen nach Reanimation, CA ohne generalisierte fetale Infektion, maternaler GBS-Kolonisation und nach PROM >18h in Form von erhöhten Werten und in den ersten 4-6h nach bakteriellem Antigenkontakt (Latenzzeit) herabgesetzt zu sein (Chiesa et al, 2003).

Einem physiologischen Anstieg innerhalb der ersten zwei Lebenstage mit Peak nach 24h werden die in dieser Zeit nach oben korrigierten Referenzwerte gerecht. Ein wesentlicher

Vorteil scheint der fehlende Einfluss des Gestationsalters auf die messbaren Konzentrationen zu sein (Ng, 2004).

Weitere Biomarker des Immunsystems stehen im Focus, da sie eine Produktion und Sekretion von PCT und CRP aus Leberzellen induzieren und die bleibende diagnostische Lücke weiter zu schließen vermögen: Die Zytokine.

1.2.3.4 Zytokine

Seit dem Zytokine als erste quantifizierbare Reaktion auf Antigenkontakt verifiziert und Forschung mehr Transparenz in die in vitro ablaufenden Prozesse der Immunantwort bringen konnte, besteht seit Mitte bis Ende der 90er Jahre ein großes Interesse daran, Zytokine als optimale Marker für Sepsis und andere Erkrankungen zu etablieren: Sie sind nicht plazentagängig und steigen bereits vor Auftreten von klinischer Symptomatik des Patienten an (Sha et Padbury, 2014).

Hauptaugenmerk liegt schlussendlich auf den proinflammatorischen Zytokinen IL-6, IL-8 und TNF- α ; ein Einfluss durch das für die Neonatologie relevante Gestationsalter auf die betrachteten Immunprozesse scheint für IL-6 und IL-8 nicht gegeben zu sein, was die Eignung als „frühe“ Marker für NS weiter unterstreicht (Edgar et al, 1994; Lindner et al, 2010). Kontrovers wird eine Gestationsaltersabhängigkeit von TNF- α diskutiert: während Edgar et al die Expression für über die Schwangerschaft konstant propagiert, fanden Lindner et al signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen der 24. – 32. und 33. – 36. SSW (Lindner et al, 2010).

Wenn man die einzelnen Biomarker zeitgebunden im Vergleich betrachtet (s. Abb.2), wird deutlich, dass die diagnostische Lücke, die CRP als „später“ Marker für Sepsis hinterlässt, tatsächlich annähernd geschlossen werden kann. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass Zytokine direkt von den in Antigenkontakt getretenen Immunzellen sezerniert und vermehrt produziert werden. Ihnen ist letztlich erst der Anstieg der Akute-Phase-Proteine (u.a. Procalcitonin und CRP) zuzuschreiben. Durch ihren rapiden Abfall nach 24h limitiert sich Ihre Eignung als valide Marker für Sepsis von selbst.

In diesem schmalen Zeitfenster von 24h, in dem durch die Bioverfügbarkeit eine quantitative Verifizierung möglich ist, gilt insbesondere IL-6 als früher und sensitiver Marker von Sepsis mit einer Sensitivität von 87–100%. Danach fallen die Werte deutlich (67% für 24h und 58% für 48h) ab (Ng, 2004).

Eine ebenfalls große Bedeutung kommt IL-8 zu (Sensitivität 80-91%, Spezifität 76-100%). TNF- α konnte sich trotz der ihm zugeschriebenen großen Rolle im (prä-)septischen Gesche-

hen und seines frühesten zu verzeichnenden Anstiegs als „früher“ Marker nicht über IL-6 & -8 hinweg setzten, u.a. aufgrund der nicht eindeutigen Unabhängigkeit vom Gestationsalter (s.o.). Weitere Zytokine, wie z.B. IL-1 β konnten mit einem signifikanten Anstieg während Sepsis identifiziert werden, entsprechen aber ebenfalls nicht den engen Kriterien für den Gebrauch im klinischen Alltag im Umgang mit Früh- und Neugeborenen (Ng, 2004).

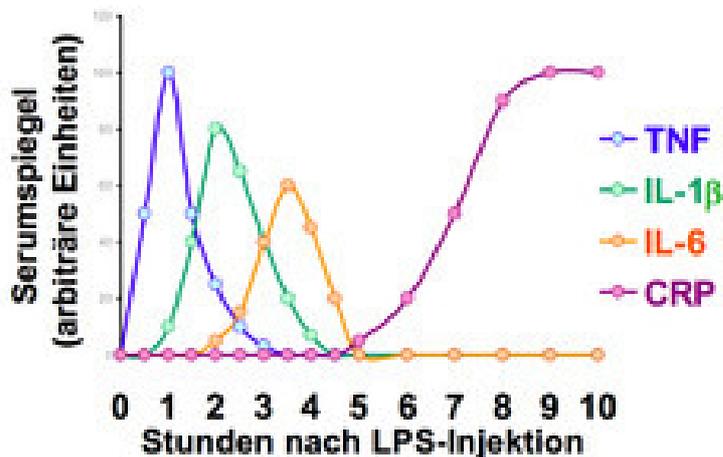


Abbildung 2: Verlauf der Serumkonzentrationen der Cytokine bei Sepsis (mit freundlicher Genehmigung der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, quizlet.com)

Durch Kombinationen (z.B. IL-6/IL-8 und CRP) können Sensitivität und Spezifität dieser Marker weiter verbessert werden (Ng, 2004; Shah et Padbury, 2014).

Auf der Grundlage weiter voranschreitender Verbesserungen der und Neuentwicklungen von Untersuchungstechniken (z.B. Durchflusszytometrie) eröffnen sich weitere diagnostische Möglichkeiten:

1.2.3.5 Oberflächenantigene,

insbesondere CD11 β (EOS) und CD64 (LOS) als für Sepsis relevant geltende Marker werden Minuten nach Exposition von Neutrophilen mit bakteriellen Antigenen um ein Vielfaches vermehrt auf ihrer Oberfläche exprimiert. Sie stellen u.a. die Antwort auf Zytokine auf zellulärer Ebene dar. Sensitivität und Spezifität (CD11 β : 96-100% und 100%; CD64: 95-97% und 88%) (Sha et Padbury, 2014) befinden sich im obersten Bereich, lediglich Zeit- und Kostenfaktor stehen einem Gebrauch im klinischen Alltag entgegen (Streimish et al, 2012; Weirich et al, 1998; Berner et al, 1998).

1.2.3.6 Genom-Sequenzen, Proteome, Inter α Inhibitor Proteine

Nukleinsäure-basierende Molekulartechniken erlauben ein Vordringen bis auf Ebene der Genomexpression der verschiedenen beteiligten Agenzien und stehen im aktuellen wissenschaftlichen Interesse.

Eine auf Molekulartechnik basierende Studie von Esparcia et al. nutzte 16S r-DNA, um bakterielle Meningitis und EOS zu diagnostizieren (Esparcia et al, 2011).

Ng et al. nutzten einen auf Proapolipoprotein CII und einer Des-Arginin-Variante aus Serum-amyloid basierenden Score zur Evaluation ihres Therapieregimes bei suspekter Infektion von Frühgeborenen (Ng et al, 2003; Ng et al, 2010).

Einer Gruppe von Serin-Protease-Inhibitoren der IAIP-Familie werden protektive Effekte auf die erhöhte Proteaseaktivität während einer Immunaktivierung im Rahmen von Entzündungsreaktion und Sepsis zugeordnet. Aufgrund ihrer Unabhängigkeit vom (Gestations-)Alter und direktem Konzentrationsanstieg bei Therapieansprechen werden sie als geeignete Sepsismarker und Prognosefaktoren auch in der Erwachsenenmedizin diskutiert (Yang et al, 2002; Baek et al, 2003; Shah et Padbury, 2014).

Dieses Forschungsgebiet beinhaltet auch zukünftig ein großes Potential für die Fortsetzung der Suche nach dem idealen diagnostischen und prognostischen Marker im Rahmen von (neonataler) Sepsis.

Zusammenfassend soll nachfolgende Tabelle 3 einen Überblick über die biometrische Aussagekraft der vorgestellten Marker geben.

Tabelle 3: Diagnostische Aussagekraft der vorgestellten Marker für Neonatale Sepsis (Shah et Padbury, 2014)

Diagnostischer Test	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV ^a (%)	NPV ^b (%)	Diagnostischer Test
Leukozyten ^c	44	92	36	94	Leukozyten ^c
I:T Ratio ^d	54.6	73.7	2.5	99.2	I:T Ratio ^d
Thrombozyten ^e	22	99	60	93	Thrombozyten ^e
CRP ^f	70–93	78–94	7–43	97–99.5	CRP ^f
PCT ^g	83.3	88.6	83.33	88.57	PCT ^g
IL-6 ^h	87	93	76	97	IL-6 ^h
IL-8 ⁱ	91	93	91	97	IL-8 ⁱ
TNF- α ^j	75	88	67	51	TNF- α ^j
IAIP ^k	89.5	99	95	98	IAIP ^k

^a PPV, Positiver prädiktiver Wert; ^b NPV, Negativer prädiktiver Wert; ^c Leukozyten ≤ 5000 or $\geq 25\ 000$, $30\ 000$, oder $21\ 000$ pro mm^3 bei Geburt, 12–24 h und Tag 2 oder später; ^d I:T Ratio (Ratio der unreifen zu reifen Neutrophilen) $>0.2^{44}$; ^e Thrombozyten $<150\ 000$ cells/mm; ^f C reaktives Protein (CRP) >1 mg/dl⁴; ^g Procalcitonin (PCT) >5.38 ng/ml 24h p.p.; ^h Interleukin-6 (IL-6) >100 pg/ml; ⁱ Interleukin-8 (IL-8) >300 pg/ml; ^j Tumornekrosefaktor α (TNF- α) >13 pg/ml; ^k Inter α Inhibitor Proteine (IAIP) ≤ 177 mg/L

1.2.4 Outcome, Prognose

Die Gesamtmortalität von Frühgeborenen nach Sepsis wird durch mehrere Studien mit einem Anteil von 11-12 % angegeben (Adams-Chapman, 2012; Weston et al, 2011; Stoll et al, 2005; Bizzarro et al, 2005).

Der Anteil der Frühgeborenen an der Gesamtmortalität nach EOS beträgt 92,3% (Stoll et al, 2011) wobei EOS in 69% der Fälle - in der multifaktoriellen Genese der Todesursachen von Frühgeborenen als Hauptursache identifiziert werden konnte (Stoll et al, 2005).

Durch Aufschlüsselung der Letalität nach Gestationsalter wird deutlich, dass auch das Risiko für einen letalen Ausgang nach EOS, sowie für EOS selbst, proportional mit dem Gestationsalter korreliert.

Tod durch EOS:

- 22. – 24. SSW: 54%
- 25. – 28. SSW: 30%
- 29. – 33. SSW: 12%
- 34. – 36. SSW: 0%

- ≥ 37 .SSW: 3%

(Stoll et al, 2005)

Das Risiko für Tod und weitere neonatale Erkrankungen und Komplikationen - IVH, PVL, ROP und BPD eingeschlossen - ist nach Klinger et al für an EOS erkrankte Neonaten meist mehr als doppelt so groß. Das Risiko für Tod und/ oder schwere neurologische Schäden wird als dreifach erhöht beschrieben (Tabelle 4) (Klinger et al, 2010).

Tabelle 4: Morbidität von VLBW Neonaten mit und ohne EOS (Klinger et al, 2010)

Outcome	Morbidität von FG mit EOS n (%) (N = 383)	Morbidität von FG ohne EOS, n (%) (N = 15456)	OR (95% KI) ^a
RDS	297/383 (77.6)	9329/15 456 (60.4)	1.25 (0.92–1.70)
BPD	91/247 (36.8)	2702/13 292 (20.3)	1.74 (1.24–2.43)
IVH Grad 3–4	86/318 (27.0)	1459/14 011 (10.4)	2.24 (1.67–3.00)
PVL	27/219 (12.3)	703/10 351 (6.8)	1.34 (0.87–2.07)
ROP Grad 3–4	34/231 (14.7)	755/11 801 (6.4)	2.04 (1.32–3.16)
Tod oder schwerwiegende neurol. Schäden ^b	223/380 (58.5)	4236/15 271 (27.3)	2.92 (2.27–3.80)

a bereinigt für GA, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, SGA, Multiparität, antenatale Steroidtherapie, maternale Hypertension, vorzeitige Wehentätigkeit, PROM, Sectio caesarea, Amnionitis und Reanimation im Geburtsraum.

b definiert als Tod oder Entlassung mit IVH Grad 3-4 u/o PVL u7o ROP Grad 3-4.

1.3 Zytokine

Die Grundsteine der Zytokinforschung konnten sich bereits in den frühen 40er Jahren, durch die Entdeckung Menkins (Menkin, 1944), der fieberinduzierende Faktoren (Pyrexin) aus entzündlichen Exsudaten isolierte, etablieren.

Weitere Schritte folgten von Bennett und Beeson (Bennett et Beeson, 1953) mit der möglichen Isolierung von endogenen Pyrogenen auch aus peripheren sich im Blut befindlichen Leukozyten, sowie der Entdeckung eines analogen intrazellulären Signals, Nerve-Growth-Factor (NGF) genannt, durch Levi-Montalcini und Hamburger (Levi-Montalcini et Hamburger, 1953).

Eine weitere beachtliche Leistung vor dem Hintergrund der fast ausschließlich observierenden Forschungsmöglichkeiten der damaligen Zeit war zweifelsohne die erste Entdeckung eines Zytokins, welches bis heute in dieser - wenn auch vielschichtigeren Gestalt - Gegenstand der Forschung geblieben ist, durch den Briten Alick Isaacs und den Schweizer Jean Lindemann am National Institute for Medical Research in London, erstmals publiziert am 7. März 1957 (Isaacs et Lindemann, 1957).

Bei Untersuchungen zum störenden Einfluss von inaktiviertem Influenzavirus auf das Wachstum von lebenden Viren in Chorio-allantoischen Membranzellen aus Hühnereiern entdeckten sie nach Inkubation von erhitzten membranhaltigen Viren einen neuen Stoff, der von virenbefallenem Gewebe sezerniert wurde und die Fähigkeit aufwies, anderes Gewebe vor dem Virenbefall zu schützen. Sie nannten ihn Interferon (Isaacs et Lindemann, 1957).

Einige Anhänger der Theorie der Antikörper-vermittelten Reaktionen unter den Immunologen erkannten seinerzeit das Potential dieses nach wie vor Grenzen sprengenden Fachgebietes und brachten die Forschung voran, indem Hauptfunktionen von Zytokinen damals in vorerst drei Hauptgruppen (Oppenheim, 2001) unterteilt,

- leukocyte mitogenic factor (LMF)
- blastogenic factor (BF) (Oppenheim, 2001)
- migration inhibitory factors (MIFs) (David, 1966)

entdeckt wurden (David, 1966; Bloom et Bennett, 1966; Ruddle et Waksman, 1967; Granger et Williams, 1968).

Es folgten weitere Entdeckungen, Spezialisierungen, Umbenennungen und Revidierungen bis in den späten 70er Jahren durch Waksman über 100 offensichtlich verschiedene Zytokin-funktionen aufgelistet werden konnten (Waksman, 1978).

Kurz darauf in den späten 1960er und -70er Jahren kann der eigentliche Beginn der Zytokinära mit Entwicklung bahnbrechender Technologien (Hochdruckflüssigchromatographie → heute: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Mikrosequenzierung und Produktion zytokinspezifischer monoklonaler Antikörper) detektiert werden. Diese machten einen gänzlich anderen Zugangsweg durch initiierte direkte Genexpression der Zytokine möglich und boten somit auch eine willkommene Lösung für die bisherigen quantitativen Analyseproblematiken an.

Damit tauchen etwa zu diesem Zeitpunkt auch erste Vorboten des später durch die Arbeit mit rekombinanten Zytokinmolekülen nachgewiesenen Wissens um die Multifunktionalität von Zytokinen in das Bewusstsein der Wissenschaft auf (Akira et al, 1990).

Mit Entdeckung der Zytokinrezeptoren, allen voran Leonard mit IL-2R α (Leonard et al, 1984) als unabdingbarer Modulator der potentiell klinisch ausprägbarer Wirkungen einzelner Zytokine, eröffnete sich ein unendliches Spektrum an Zytokinrezeptorinteraktionen und Signaltransduktionskaskaden (Oppenheim, 2001).

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung erscheint es einleuchtend, warum klare Einteilungen und Spezifikationen aller mittlerweile über 100 bekannter Zytokine und der Vielzahl der interagierenden Rezeptoren schwer zu machen sind.

1.3.1 Definition

Die Wurzeln des Wortes „Zytokin“ reichen bis ins Altgriechische zurück: κύτος *kýtos* ‚Gefäß‘, ‚Höhlung‘; und *kinos* ‚Bewegung‘. Nach heutigem Verständnis würde man es a.e. mit „sich zwischen den Zellen bewegen“ übersetzen.

Zytokine sind sezernierte Proteine mit Molekulargewichten von ca. 8-1000 kDa (Dinarello, 2000; Lopponow 2001) und liegen meistens in glykogenisierter Form vor. Sie beeinflussen sich direkt und/oder indirekt gegenseitig, transmodulieren unterschiedliche hochaffine (Lopponow, 2001) Formen von Zytokinrezeptormolekülen und induzieren dadurch vielfältige Wirkungen und Wechselwirkungen. Man bezeichnet ihre Gesamtheit daher auch als Zytokinnetzwerk (Balkwill et Burke, 1989).

1.3.2 Funktion

Die bisher bekanntesten Hauptaufgaben der Zytokine bestehen in der Modulation der Aktivitäten der Zellen des Immunsystems und in der Regulation der Koordination dieser Zellen mit den übrigen Zellen des Körpers. Darüber hinaus spielen sie aber auch eine regulative Rolle im zentralen Nervensystem und bei der Embryonalentwicklung (Rose-John, 2003).

Sie transferieren als hormonähnliche Mediatoren Informationen zwischen verschiedenen Zellen, indem sie an spezifischen Rezeptoren eine Signalkaskade aktivieren. Über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren können somit unterschiedliche Gene aktiviert werden (Volk et Thomas, 2005). Die wesentlichen Funktionen nach heutigem Verständnis der Zytokine sind Wachstumsregulation, Hämatopoese, Angiogenese, Wundheilung, Reifung des Lymphgewebes und der Lymphozyten, Chemotaxis und Aktivierung der Entzündungskaskade (Lopponow, 2001).

1.3.3 Eigenschaften

Zytokine sind pleiotrop, redundant und sehr potent, d.h. ausreichende Konzentrationen um biologische Effekte zu erzielen, befinden sich im Piko- bis Nanogramm-Bereich, und können lokal begrenzte, systemische und/oder Reaktionen in klar definierten Zielzellen hervorrufen. Sie können also autokrin, parakrin, juxtakrin oder selten endokrin wirken (Volk et Thomas, 2005; Loppnow, 2001). Die Immunmodulation erstreckt sich meist sowohl auf die angeborene sowie die erworbene Immunreaktion und offenbart eine dichte Vernetzung beider (Balkwill et Burke, 1989).

Die in dieser Arbeit vorgeschlagenen Wirkmechanismen der einzelnen Zytokine und ihrer Gruppen erheben kein Recht auf Vollständigkeit, sondern sollen versuchen, sich dem Bild des aktuellen Forschungsstandes anzunähern.

1.3.4 Bildung

Im Gegensatz zu den klassischen Peptidhormonen, die zumeist nur von hochspezialisierten Gewebezellen exprimiert werden, können Zytokine von so gut wie allen kernhaltigen Zellen als Reaktion auf einen lokalen hochspezifischen Reiz gebildet werden. Die Hauptproduzenten sind jedoch die Immunzellen selbst (Dinarello, 2000).

Diskutiert wird auch, dass die Fähigkeit zur Produktion bestimmter Zytokine bereits in der Embryonalzeit festgelegt wird, da scheinbar die Fähigkeit zur Produktion von z. B. IL-8 allen Zellen des vom embryonalen Endoderm abstammenden Gewebes zugeordnet werden kann (Baggiolini et al, 1989).

1.3.5 Einteilung/ Nomenklatur

- **Nach Bildungsort:** Monokine, Lymphokine
- **Strukturell:** α -helikale Zytokine, β -Faltblatt-Zytokine, Kurzketten- α/β -Zytokine, Mosaikstruktur-Zytokine.
- **Funktionell:** Interferone (IFN), Interleukine (IL), Tumornekrosefaktoren (TNF), Koloniestimulierende Faktoren (CSF), Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, PDGF), transformierende Wachstumsfaktoren (TGF), Chemokine und Virokine.
- **Nach Zuordnung zu den zugehörigen Rezeptorklassen:** Klasse I-IV, Rezeptor-Kinase-Familie, Chemokin-Rezeptoren (Loppnow, 2001)
- **Strukturell in Familien:** Hämatoopoetin-Familie (Wachstumsfaktoren, Interleukine), TNF-Familie, Interferone, Chemokine

- **Zuordnung zu übergeordneten Anteilen des Immunsystems:** Zytokine der angeborenen und adaptiven Immunität.
(Janeway, 2002)
- **Hauptwirkungsspektrum:** proinflammatorisch, antiinflammatorisch, Wachstumsfaktoren und Chemokine

Die Klassifikationen ergänzen und überschneiden sich zum Teil und haben nebeneinander Geltung. (Lopponow, 2001)

Zugunsten der Übersichtlichkeit werden die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Zytokine gemäß ihres Hauptwirkungsspektrums eingeteilt:

- **proinflammatorische Zytokine:** IFN- γ , IL-12, IL-15, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, TNF- α TNF- β
- **antiinflammatorische Zytokine:** INF- α 2, IL-10, IL- 4
- **Chemokine:** Eotaxin, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β
- **Wachstumsfaktoren:** G-CSF, GM-CSF
- **nicht eindeutig zuzuordnende Zytokine:** IL-13, IL-17, IL-5

1.3.6 Zytokine im Rahmen von Frühgeburtlichkeit und Sepsis

Auch bei großen Fortschritten im Bereich der Neonatologie bleibt die neonatale Sepsis nach wie vor eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter Frühgeborenen (Camacho-Gonzalez et al, 2013).

Bereits vor dem Auftreten erster klinisch manifester Symptome und während herkömmliche Labormarker, wie CRP, Leukozytenzahlen, Akute-Phase-Proteine und IT-Ratio noch negative Ergebnisse bieten, können Änderungen in Zytokinkonzentrationen detektiert werden (Benitz, 2010).

Das erklärt auch das große wissenschaftliche Interesse an Zytokinen als prognostische Marker von neonatalen Infektionen und insbesondere von neonataler Sepsis (Mehr et Doyle, 2000). Auch wenn sie aufgrund ihrer Kurzlebigkeit (Anstieg und Abfall in den ersten 24 h nach Keiminvasion) auf dem heutigen Wissens- und Technikstand als alleinige prognostische Marker weniger geeignet sind, erhöhen sie in Kombination mit den herkömmlichen Laborkontrollen (CRP, Procalcitonin) doch nachweislich deren Sensitivität und Spezifität (Shah et Padbury, 2014).

Erschwert wird die Etablierung dieser Marker zusätzlich durch die Abweichungen der Wirkprinzipien des neonatalen Immunsystems zu dem bisher deutlich besser erforschten adulten

System, was eine genaue Kenntnis der physiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Entitäten Frühgeburt, Reifgeburt und Erwachsene voraussetzt (Kollmann et al, 2009; Vanden Eijnden et al, 2006).

Betrachtet man die aktuelle Literatur, werden im Zusammenhang mit Sepsis bei Frühgeborenen vorwiegend folgende Marker aus dem Bereich der Zytokine als relevant eingestuft:

- **Proinflammatorische Zytokine:** IL-1 β , IL-6, IL-12p70, TNF α
- **antiinflammatorische Zytokine:** IL-10
- **Chemokine:** IL-8, IP-10
- **Wachstumsfaktoren:** G-CSF

1.3.6.1 Proinflammatorische Zytokine: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12p70

IL-1 β

wird hauptsächlich in Blutmonozyten, Gewebemakrophagen und dendritischen Zellen, aber auch in B-Lymphozyten, neutralen Killerzellen, Epithel- und Endothelzellen, Fibroblasten und einigen malignen Tumorzellen, wie Melanom- und bestimmten Formen von Leukämiezellen produziert. Getriggert wird die Sekretion und Produktion durch nahezu alle mikrobiologischen Produkte, aber auch durch die Anwesenheit von IL-1 β selbst. Erste Effekte nach Stimulation werden bereits 15 min. später in Form von deutlich erhöhten mRNA Konzentrationen intrazellulär messbar. Die Spiegel beginnen nach 4 h langsam zu fallen, der Effekt bleibt aber für weitere 24h nachweislich erhalten (Dinarello, 1996).

Variabel durch IL-1 β induzierte intrazelluläre Enzymmodulationen und deren Produkte (u.a. Prostaglandine) münden indirekt in einer Akute-Phase-Reaktion, Fieber, herabgesetzter Schmerzgrenze, Vasodilatation und Hypotension. B-Zell-Proliferation und Antikörperproduktion werden stimuliert. Die Kontrolle von IL-6, Stimulation von T-Zellfunktionen zusammen mit Anti- oder Mitogenen, sowie die Induktion von IL-17 (proinflammatorische Zytokine induzieren sich gegenseitig) und Angiogenese gehören ebenso zu den bekannten Hauptfunktionen des IL-1 β (Dinarello, 2009; Voronov et al, 2003).

IL-1- β kommt somit zusammen mit IL-6 eine große Bedeutung in der Entstehung einer lokalen Entzündungsreaktion u.a. durch Ansammlung inflammatorischer Zellen zu (Kotecha et al, 1996). Beide stellen zusammen mit TNF- α die wichtigsten Zytokine in der frühen Abwehr und der Entzündungsreaktion dar (Thompson et Lotze, 2003).

TNF

Es sind bisher 2 Formen bekannt, TNF- α und $-\beta$, die sich in ihrer Struktur sehr ähneln und ihrer Bioaktivität nach fast nicht zu unterscheiden sind. TNF bildet zusammen mit IL-1 einen hochinflammatorischen Synergismus. Im Netzwerk der Zytokine kommt beiden eine Schlüsselposition innerhalb der Entzündungskaskade zu. Beide besitzen die Fähigkeit Genexpression oder Aktivität anderer Zytokine zu initiieren, welche vorwiegend zu Migration und Aktivierung, bzw. Degranulation von Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen führen. Durch die Steigerung der Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen kommt es supportiv zu einer vermehrten Migration von Entzündungszellen in das geschädigte Gewebe. Chemotaxis wird durch eine Anregung der entsprechenden Peptidfamilie (IL-8/ IL-9/MIP) bewirkt. Kapillarlecks und Gewebeuntergang, sowie durch Anregung der Prostaglandinsynthese hervorgerufene Vasodilatation und Hypotension, begünstigen die Migration der Immunzellen ihrerseits. Im Körper wirkt TNF als endogenes Pyrogen, indem es Fieber erzeugt; es stimuliert die Akute-Phase-Reaktion, die IL-6 Ausschüttung und erhöht die Sensitivität des Gewebes auf Bradykinin, was zu einer verminderten Schmerzgrenze führt, alles Reaktionen, die in den charakteristischen Entzündungszeichen Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa ihr klinisches Korrelat finden. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die prokoagulatorische Komponente von TNF, die an mehreren Stellen in der Gerinnungskaskade ansetzt und hauptverantwortlich für seine nekrotisierenden Effekte ist (Dinarello, 1991).

Initiiert wird TNF seinerseits über mehrere Wege, die Sekretion großer Mengen von TNF wird zum einen durch Antigenkontakt selbst und durch IL-1 β , zusätzlich durch einige Wachstumsfaktoren (GM-CSF, M-CSF) und andere Zytokine stimuliert; gehemmt wird TNF u.a. durch IL-6, was die antiinflammatorische Komponente des meistens als proinflammatorisch eingestuft IL-6 beleuchtet. Hauptressourcen für Produktion und Sekretion bilden Makrophagen, jedoch auch eine Vielzahl an anderen Zellen wie Lymphozyten, Mastzellen, Endothelzellen, Myokardiozyten und Fibroblasten, sowie neuronales Gewebe (Akira et al, 1990).

IL-6

Die ersten entdeckten Eigenschaften der Substanz, die wir heute unter IL-6 kennen, waren die B-Zelldifferenzierung und AK- Induktion, sowie die Aktivierung von T-Zellen. Ein großer Anteil der dem IL-1 β zugeschriebenen Wirkung auf die Ak - Induktion ist nach Akira et al der Induktion von IL-6 zuzuschreiben. IL-6 produzierende Zellen sind vorwiegend Makrophagen, T- und B-Zellen, sowie ferner Keratinozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, Mesangialzellen, Knochenmarksstromazellen und Astrozyten (Akira et al, 1990).

IL-6 macht bestimmte T-Lymphozytenlinien empfänglich für IL-2 durch Induktion der Expression von IL-2 Rezeptoren auf deren Zelloberfläche und induziert gleichzeitig deren IL-2 Produktion; es dient der T-Zellaktivierung und –Differenzierung.

Stammzellwachstum und –Differenzierung im Rahmen der Hämatopoese werden stimuliert. Erhöhte IL-6 Spiegel können bei einigen proliferativen Erkrankungen wie bestimmten Formen von Leukämie, Plasmozytom und Myelom detektiert werden. Eine wichtige Rolle kommt IL-6 bei der Induktion bestimmter Akute-Phase-Proteine, wie z.B. CRP in der Leber zu (Castell et al, 1988).

Während IL-1 β zusammen mit TNF- α eher die destruktiven Anteile der Entzündungsreaktion (Aktivierung von Phagozytose durch einwandernde Immunzellen) in Gang bringt, dient IL-6 vornehmlich der systemischen & humoralen Komponente der Entzündungsreaktion durch Anregung der Bildung von Akute-Phase-Proteinen und Antikörperproduktion durch B-Zellen. Der für uns naturgegeben zeitlich linearen Abfolge trägt die Induktion von IL-6 durch vorwiegend IL-1 und auch TNF Rechnung (Dinarelli, 1991).

Die IL-6 Konzentration steigt 1-3 h nach bakterieller Invasion rapide an, flacht aber aufgrund der HWZ von weniger als 4h regelhaft bis auf normale Spiegel nach 24 h ab, weshalb die Sensitivität für dieses Zeitfenster niedriger liegt als für CRP (67 vs. 82%). In Kombination mit CRP oder anderen frühen Markern der Entzündungsreaktion (z.B. TNF- α) können Werte von bis zu 98,5% erreicht werden (Lam et Ng, 2008).

IL-12p70

IL-12 besteht aus 2 Untereinheiten (p-35 und p-40) mit inerten synergistischen oder auch – je nach Spektrum der Zielzellen - antagonistischen Wirkungspotentialen. Hauptproduzenten sind Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen als Reaktion auf bakterielle Antigene oder durch Interaktion mit aktivierten T-Zellen (Kollmann et al, 2009; Lavoie et al, 2010).

IL-12 kann vorwiegend als T-Zell Stimulator charakterisiert werden, es induziert IFN- γ - und IL-2 Produktion von T-Zellen und bewirkt deren Proliferation, Aktivierung, Stimulation und Differenzierung zu T-Helfer-1-Zellen; die Zytotoxizität von Natürlichen Killerzellen wird erhöht. Durch indirekte Induktion von IP-10 kommt IL-12 auch eine anti-angiogenetische Wirkung zu.

Neugeborene zeigen einen Mangel an der p35-Untereinheit von IL-12, was auf die Unreife des Immunsystems zurückgeführt wird (Vanden Eijnden et al, 2006) und ihr Risiko zur Entwicklung einer Sepsis deutlich erhöht (Lavoie et al, 2010).

1.3.6.2 antiinflammatorische Zytokine: IL-10

IL-10

wird hauptsächlich von TH0-Zellen, TH2-Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen gebildet (Fiorentino et al, 1989) und vorwiegend über einen negativen Feedbackmechanismus reguliert. Es entfaltet sein Wirkungsspektrum zum größten Teil über eine Modifikation von MHC II-Molekülen und Costimulatoren (Moore et al, 2001).

In Abhängigkeit der exprimierenden Zelle kann es entweder zu einer Hoch- oder Downregulation dieser Moleküle kommen. Monozyten nimmt es dadurch die Fähigkeit TH1-Zellen zur Zytokinproduktion und Proliferation anzuregen, vermindert aber auch auf direktem Wege die Zytokinproduktion und Sekretion von Monozyten und Makrophagen (Bogdan et al, 1991).

Diese Hauptwirkungskomponente der Suppression einiger proinflammatorischer Zytokine begründet auch die Zuordnung von IL-10 zu den antiinflammatorischen Mechanismen des Immunsystems (Fiorentino et al, 1989) und verhindert durch Limitierung der angeborenen Abwehr eine überschießende Immunreaktion (Pajkrt et al, 1997) in Richtung systemischer Inflammation oder septischen Schocks (Woiciechowsky et al, 1999).

Durch IL-10 induzierte Hochregulation von MHC-II- Rezeptoren auf B-Zellen wird deren Proliferation und Differenzierung (Go et al, 1990) und durch eine Stimulation von CD8-T-Zellen wiederum Immunkaskaden angeregt (Moore et al, 2001).

Die Fähigkeit des Immunsystems zum Zeitpunkt einer Frühgeburt eine antiinflammatorische Immunantwort via IL-10 zu erzeugen, erscheint im Gegensatz zu Erwachsenen deutlich reduziert zu sein, was sich in signifikant niedrigeren Zytokinkonzentrationen widerspiegelt (Schultz et al, 2004). Bei Erwachsenen gehen erniedrigte IL-10 Spiegel mit der Verschlechterung ihrer Prognose einher (van Dissel et al, 1998).

Dies ist bei Frühgeborenen nicht der Fall (Ng et al, 2003).

1.3.6.3 Chemokine: IL-8, IP-10

IL-8

wird in der Frühphase der Entzündung von Monozyten auf Stimulation von IL-1 und TNF- α auch von einer Vielzahl anderer Immun- und nicht-Immunzellen sezerniert (Phagozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Hepatozyten, Endothelzellen). Es dient vor allem der Chemotaxis von Leukozyten; über einen selektierenden Rezeptor werden insbesondere Neutrophile durch Aktivierung des motilen Apparates und Expression von Adhäsionsmolekülen an Zell-

oberflächen zu Migration angeregt. Weitere Wirkungen auf Monozyten und Neutrophile resultieren in Enzymsekretion, Produktion & Freisetzung von Antioxidantien, insbesondere bei einem „Zusammentreffen“ mit TNF- α , was zu einem sog. „respiratory burst“ mit konsekutiver Schädigung des betroffenen Gewebes führen kann (Baggiolini et al, 1989).

Parallel zu IL-6 steigt die Konzentration 1-3h nach bakterieller Invasion rapide an, flacht aber aufgrund der HWZ von weniger als 4h regelhaft bis auf normale Spiegel nach 24h ab (Shah et Padbury, 2014; Lam et Ng, 2008).

Durch neuere Nachweisverfahren, die nicht nur im Zytosol sondern auch rezeptorgebundenes IL-8 detektierbar machen, haben sich Sensitivität von 71 auf 97% und negativer prädiktiver Wert von 89 auf 99% erhöht (Orlikowsky et al, 2004).

IP-10

zählt zu einer Untergruppe (CXC) der Chemokine, eine Familie, der wir uns mit beginnendem Verständnis erst annähern. Es wird von einer Vielzahl an Zellen produziert und durch frühe Zytokine der Entzündungsreaktion (IL-1, TNF- α , bakterielle Antigene, virale Infektion) und im Rahmen der zellulären Immunantwort von T-Lymphozyten (TH1 & TH2) durch deren Produkte IFN- γ und IL-4 stimuliert (Baggiolini et al, 1994; Luster et Ravetch, 1987).

Es bewirkt hauptsächlich eine Chemotaxis, allerdings im Unterschied zu IL-8 von einem etwas anderen Spektrum an Zellen. Dazu gehören gewisse Untergruppierungen von aktivierten T-Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen.

Dieser Umstand wurde schon in früheren Forschungen an Chemokinen transparent, neuere Untersuchungen konnten die N-terminalen Aminosäuresequenzen in ihrer Unterschiedlichkeit für diese Selektivität als verantwortlich identifizieren (Luster et Epstein, 1998).

Monozyten und NK-Zellen werden aktiviert, die Progenitorzellreifung reguliert, die Produktion von Adhäsionsmolekülen angeregt und IL-8 induzierte Angiogenese gehemmt (Neville et al, 1997). Fotopoulos *et al* konnten erhöhte Konzentrationen von IP-10 am ersten Lebenstag bei Kindern mit perinatal erworbener Infektion und nicht bei asphyktischen Neonaten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Die gemessenen Unterschiede waren parallel zu den IL-8 Werten an Tag 4 nicht mehr nachweisbar (Fotopoulos et al, 2005).

1.3.6.4 Wachstumsfaktoren: G-CSF

G-CSF

Hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen, aber auch Endothelzellen, Fibroblasten und mesothelialen Zellen produziert, kann G-CSF einerseits als physiologischer Regulator, andererseits als Ausdruck eines Mechanismus` zur prompten Vermehrung und Aktivierung von Neutrophilen unter Stress oder im Rahmen einer Infektion betrachtet werden.

Zur Produktion werden Monozyten und Makrophagen durch bakterielle Antigene, IL-1, -3 und -4, sowie durch IFN- γ und GM-CSF angeregt (Chaiworapongsa et al, 2011).

Die Konzentration von G-CSF kann im Adulten b.B. um das 20-fache gesteigert werden, liegt allerdings im Normalfall unter der Nachweisgrenze bis hin zu Konzentrationen von <100pg/ml (Watari et al, 1989).

Ein G-CSF-Rezeptormolekül konnte sowohl auf hämatopoetischen Zellen (myeloische Progenitorzellen, adulten Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten und Lymphozyten) als auch auf Gewebezellen (Blutgefäßendothel, Kardiomyozyten, intestinalen Mikrovilli, Lunge, Nieren, Skelettmuskel, neutralen Stammzellen und Syncytiotrophoblastzellen) identifiziert werden. Biologische Aktivitäten von G-CSF sind Stimulation der klonalen Stammzellproduktion, Vermehrung des Neutrophilen - Pools im Knochenmark, sowie der Neutrophilenzahlen im peripheren Blut und Stimulation, bzw. Aktivierung der Funktion von reifen Neutrophilen (z.B. Phagozytose und „oxidative burst“) (Chaiworapongsa et al, 2011).

Erhöhte Konzentrationen konnten bei Frühgeborenen im Rahmen von Infektionen (FIRS und Sepsis) (Chaiworapongsa et al, 2011), bei SGA-Frühgeborenen (Lindner et al, 2013) und nach IVH und PVL (Lu et al, 2016) nachgewiesen werden.

1.3.7 Einflussfaktoren auf Zytokine im Nabelschnurblut

1.3.7.1 Therapiemaßnahmen: Lungenreifung, Antibiotikagabe, β -Sympathomimetika, Tokolyse

Frühgeburtlichkeit geht in vielen Fällen mit medizinischen Interventionen wie Lungenreifung, Antibiotikatherapie und Tokolyse einher, die die Ziele verfolgen, die Schwangerschaft zu prolongieren oder die physiologischen Voraussetzungen des Feten zu optimieren, um letzten Endes Morbidität und Mortalität innerhalb dieser Patientengruppe möglichst gering zu halten. Es drängt sich die Frage auf, welchen Einfluss diese Maßnahmen auf die physiologischen

und pathophysiologischen Zytokinexpressionen im Frühgeborenen Menschen selbst inert haben.

In Vivo Studien belegen eine durch Betamethason und Indomethacin verringerte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-12p40, MIP-1 α and TNF), aber eine erhöhte Produktion der antiinflammatorischen Komponente i. F. von IL-10 (Ernst et al, 2015; Ernst et Zimara et al, 2015).

Sorokin et al konnten bezgl. der IL-6 Konzentration im Nabelschnurblut keinen statistisch signifikanten Unterschied nach maximal 4x zusätzlicher wöchentlicher praepartaler Kortikosteroidgabe im Vergleich zur Placebogruppe finden. Beide Gruppen erhielten initial eine zweimalige Kortikosteroidgabe als Lungenreifung (Sorokin et al, 2014).

Die Wirkung von Antibiotika, insb. von den verwendeten Makroliden, gerne eingesetzt wegen ihres adäquaten Wirkungs- und moderaten altersgemäßen Nebenwirkungsspektrums, auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut variiert von keinem nachweisbaren Effekt von Roxithromycin, über moderate Veränderungen durch Spira- und Erythromycin. Beide führten laut Bailly et al. zu einer unterschiedlich ausgeprägten Erhöhung der IL-6 Produktion (Bailly et al, 1991). Im Gegensatz dazu fanden Yoshimura et al signifikant niedrigere Konzentrationen von IL-1 β und TNF- α in humanen Monozyten nach Exposition mit Roxithromycin und signifikant erniedrigte Konzentrationen von GM-CSF und IL-1 β , sowie erhöhte Konzentrationen von IL-2 nach Exposition mit Levofloxacin, während kein nachweislicher Effekt auf die Konzentrationen von TNF- α und IL-8 zu verzeichnen waren (Yoshimura, 2000).

Weitere häufig in der Neonatologie verwendete Medikamente im Bereich von respiratorischen Erkrankungen wie β -Sympathomimetika zeigten signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Zytokinprofile. Yoshimura et al konnten in einem in vitro Modell signifikant niedrigere Konzentrationen der proinflammatorischen Komponente (TNF- α und IL-1 β) aber keinen Einfluss auf IL-8 in humanen Monozyten nach Exposition mit β -Sympathomimetika sowie einen synergistischen Effekt in Zusammenhang mit Phosphodiesteraseinhibitoren auf die Supprimierung von TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-4 und IL-5 nachweisen (Yoshimura et al, 1997; Yoshimura, 2000).

Daten zum Einfluss von in der Praxis häufig verwendeten tokolytisch wirksamen Substanzen, wie Magnesium, β^2 – Sympathomimetika und Oxytocinantagonisten sind rar. Daten von Blackwell et al zur therapeutischen Anwendung von Magnesiumsulfat in der Schwangerschaft zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α im Nabelschnurblut Frühgeborener unter der 32. SSW, die praepartal mit Magnesiumsulfat (n=11) - gegenüber einer Kontrollgruppe mit Placebo - behandelt wurden (n=11) (Blackwell et al, 2001).

Weitere Untersuchungen zum Einfluss praepartal verabreichter tokolytischer Substanzen auf die Zytokinprofile im Nabelschnurblut Frühgeborener sind bisher nicht öffentlich publiziert.

1.3.7.2 Praeeklampsie und/oder HELLP-Syndrom

Tosun et al fanden erhöhte Zytokinkonzentrationen für IL-6, IL-8 und TNF- α im Nabelschnurblut von Neonaten, deren Mütter an Praeeklampsie erkrankt waren (Tosun et al, 2010).

Laskowska et al fanden erhöhte IL-8 Konzentrationen im Nabelschnurblut von Neonaten mit und ohne IUGR von an Praeeklampsie erkrankten Müttern (Laskowska et al, 2007).

Ødegard et al fanden erniedrigte IL-6 Konzentrationen bei Neonaten von praeeclamptischen Müttern. Durch zusätzliche IUGR verstärkte sich dieser Effekt (Ødegard et al, 2001).

Steinborn et al fanden im Nabelschnurblut von Neonaten von Müttern mit Praeeklampsie erhöhte Konzentrationen von IL-6 (Steinborn et al, 2001).

1.3.7.3 IUGR/SGA , Frühgeburtlichkeit

Auch der fetomaternalen Einheit zuzuordnende Faktoren, wie z. b. intrauterine Wachstumsretardierung oder SGA - Frühgeborene zeigen differierende Werte der exprimierten Zytokinprofile im Nabelschnurblut.

Hahn-Zoric et al fanden signifikant niedrigere Werte für IL-10mRNA und höhere für IL-8mRNA in den Plazenten (Dezidua und Trophoblasten) von IUGR- und SGA Frühgeborenen (Hahn-Zoric et al, 2002).

Lindner et al. fanden signifikante Unterschiede in den Werten für G-CSF, IL-12p40 und IL-8 zwischen SGA und AGA Frühgeborenen (Lindner et al, 2013).

Neta et al postulierten einen protektiven Effekt von erhöhten Werten der proinflammatorischen von T₁ – Helferzellen produzierten Zytokine IFN- γ und IL12p70 für SGA-Geburten unter Frühgeborenen, sowie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit bei erhöhten Werten von TNF- α (Neta et al, 2010).

Sorokin et al konnten erhöhte Konzentrationen von IL-6 im Nabelschnurblut Frühgeborener unter der 32. SSW mit einem signifikant höheren Risiko für Frühgeburtlichkeit in Verbindung bringen (Sorokin et al, 2014).

Takahashi et al fanden signifikant niedrigere Werte für IL-6 bei Neonaten (70,5% Frühgeborene) mit IUGR. Vorzeitige Wehentätigkeit korrelierte innerhalb ihres Kollektivs signifikant mit erhöhten Werten für MCP-1 und erniedrigten Werten für MIP1- β (Takahashi et al, 2010).

1.3.7.4 Geburtsmodus (spontane Wehentätigkeit), mütterlicher Diabetes

Auch der Geburtsmodus, bzw. der Einfluss einer spontanen Wehentätigkeit wird als abhängiger Faktor für unterschiedlich stark oder schwach ausgeprägte Expression von Zytokinen diskutiert. Tutdibi et al. fanden erhöhte TGF- β 1 Werte für spontan geborene Neugeborene die einer spontanen Wehentätigkeit ausgesetzt waren gegenüber Neugeborenen, die per elektiver Sectio caesarea ohne Einfluss von Wehen geboren wurden (Tutdibi et al, 2012).

Eine ähnliche Fragestellung diskutierte eine griechische Arbeitsgruppe um Malamitsi-Puchner, die zu dem Ergebnis der Zytokinerhöhungen von IL-6, IL-1 β , IFN- γ und TNF- α im Nabelschnurblut gesunder Reifgeborener Neonaten nach Spontangeburt im Gegensatz zu einer per primärer Sectio caesarea geborenen Kontrollgruppe kamen (Malamitsi-Puchner, 2005).

Buonocore et al. fanden erhöhte IL-6 Werte für Neugeborene nach Spontangeburt, wobei die Fallzahlen mit 16 vaginal und 11 per elektiver Sectio caesarea geborenen Kindern das Ergebnis mit einer gewissen Skepsis betrachten lassen (Buonocore et al, 1995).

Eine positive Korrelation für die Werte von IL-6, sowie G-CSF und GM-CSF im Nabelschnurblut mit spontanem Geburtsmodus zeigt sich auch in dem Kollektiv (n=224) von überwiegend Frühgeborenen (70,5%) untersucht von Takahashi et al (Takahashi et al, 2010).

Gedikbasi et al untersuchten ein Kollektiv (n=75) auf signifikante Unterschiede von IL-1 β im Nabelschnurblut von Neonaten nach vaginaler Entbindung, elektiver Sectio caesarea und eiliger Sectio caesarea. Ihre erhobenen Daten zeigten erhöhte Werte für die Subgruppe nach eiliger Sectio caesarea und korrelierten außerdem positiv mit vermehrtem fetalem Stress unter der Geburt (Gedikbasi et al, 2014). Treviño-Garza et al fanden erhöhte Werte für IL-6 im Falle einer Spontangeburt gegenüber der Kontrollgruppe nach elektiver Sectio caesarea (Treviño-Garza et al, 2016).

Ergebnisse über die Wehenabhängigkeit und Geburtsmodusunabhängigkeit der Zytokinkonzentrationen präsentierten Jokic et al, die signifikant höhere Werte für IL-6 und IL-8 für gesunde und asphyktische Reifgeborene unabhängig vom Geburtsmodus fanden, nachdem sie zervixwirksamer Wehentätigkeit ausgesetzt waren. Darüber hinaus korrelierte die Höhe der IL-6 Spiegel positiv mit einer Wehendauer >10h (Jokic et al, 2000).

Bonifacio et al konnten einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und einem erhöhten Risiko für Diabetes Typ I feststellen (Bonifacio et al, 2011), der wiederum mit signifikant erhöhten IFN- α -Spiegeln (Okanoue, 1996; Stewart, 2003; Pinés Corrales, 2005) und signifikant höheren Zytokinwerten von IL-6, IL-8 und IL-18, sowie niedrigeren Werten von IL-10 (Kuzmicki et al., 2008) im Nabelschnurblut in Zusammenhang gebracht wird.

1.3.7.5 Gestationsalter

Die immunologische Reifung mit zunehmendem Gestationsalter der Frühgeborenen findet in einem von einigen Arbeitsgruppen nachgewiesenen gestationsalterabhängigen Anstieg einiger Zytokine im Nabelschnurblut ihr quantifizierbares Korrelat. Lindner et al fanden bei einem Kollektiv von Frühgeborenen (n=133) von der 24. bis zur 36. SSW eine Abhängigkeit für signifikante Gruppenunterschiede zwischen der 24. – 32. SSW für niedrigere und der 33. – 36. SSW für höhere Konzentrationen der Zytokine G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p40, IL-1 α , IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β und TNF- α .

IL-6, IL-8 und MCP-1 zeigten keine Abhängigkeit vom Gestationsalter, was für die Tauglichkeit dieser Zytokine als proinflammatorische Marker für Sepsis spricht (Lindner et al, 2010).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lusiyati et al, deren Kollektiv von Frühgeborenen unter der 32. SSW im Vergleich zu Neonaten der 36.SSW signifikant niedrigere Werte für IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, TNF α , IFN γ , MIP-1a, IP-10 und MCP-1 im Nabelschnurblut mit größer werdenden Differenzen in Blutproben des 2. und 3. Lebensstags aufwiesen. In der Gruppe der 33.- 35. SSW zeigten sich zum selben Zeitpunkt signifikant niedrigere Werte für IL-6, IL-10 und IP-10 im Vergleich zu den Neonaten unter der 36.SSW. Sie führten die erniedrigten Werte auf eine unreife bedingte verminderte Stimulation von TH¹ – und dendritischen Zellen, sowie von Monozyten zurück (Lusiyati et al, 2013).

Matoba et al zeigten in einer Vergleichsstudie zu Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut zwischen Frühgeborenen unter der 32. SSW (n=116), der 33. - 36. SSW (n=372) und Reifgeborenen (>37.SSW n=439) signifikant höhere Werte für Frühgeborene der Zytokine IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α u.a. im Vergleich zur Kontrollgruppe der Reifgeborenen. Von IL-8 fand sich nur in der Gruppe der frühen Frühgeborenen (<32. SSW) eine signifikante Erhöhung, MIP-1 α und MIP-1 β zeigten ein hohes Maß an positiver Korrelation für Frühgeburlichkeit. Erniedrigte Werte bei Frühgeborenen fanden sich für IL-1 β u.a.

Keine Assoziation für Frühgeburlichkeit wurde für IL-6 (s. Lindner et al, 2010), IL-12, IL-17, G-CSF, IFN- γ , TNF- β u.a. nachgewiesen (Matoba et al, 2009).

Takahashi et al fanden eine inverse Korrelation zwischen dem Gestationsalter ihres Kollektivs und den Zytokinwerten im Nabelschnurblut von IL-6, IL-8, MCP-1 und MIP-1 β , welche durch ein entsprechendes Regressionsmodell nur für IL-8 und MCP-1 reproduziert wurde (Takahashi et al, 2010).

1.3.7.6 Ätiologie: vorzeitiger Blasensprung (PROM), Infektion

Sowohl vorzeitige Wehentätigkeit als auch PROM in einem höheren Ausmaß sind vergesellschaftet mit CA bei nicht immer positivem Nachweis einer mikrobiellen Besiedelung (Gomez et al, 1998). Eine CA führt häufig zu einem FIRS. Feten, die von einem FIRS bei CA betroffen sind, weisen laut Lu et al signifikant höhere Zytokinwerte im Nabelschnurblut für IL-8, TNF- α , und G-CSF auf als Feten, die von einer CA betroffen sind, ohne ein FIRS zu entwickeln. Selbiges gilt für den Vergleich von Feten ohne FIRS mit und ohne CA (Lu et al, 2016).

Gisslen et al, untersuchten das Nabelschnurblut von Frühgeborenen der 33. bis vollendeten 37.SSW mit Chorioamnionitis und Funisitis auf G-CSF, IL-6, IL-8 und MCP-1 und fanden erhöhte Werte für alle untersuchten Parameter außer für MCP-1 (Gisslen et al, 2016).

Takahashi et al untersuchten ein Kollektiv aus überwiegend Frühgeborenen und fanden erhöhte Konzentrationen von IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-10, G-CSF und MCP-1 nach CA und Funisitis (Takahashi et al, 2010).

Yoon et al untersuchten das Nabelschnurblut Frühgeborener und fanden ebenfalls signifikant erhöhte Werte für Funisitis und CA (Yoon et al, 2000).

Døllner et al. fanden moderat erhöhte Werte u.a. für TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-8 im Nabelschnurblut eines Mischkollektivs aus Früh- und überwiegend Reifgeborenen (<32.SSW n= 17; 32. - 37.SSW n= 45; >37. SSW n= 159) mit Chorioamnionitis. Sie fanden darüber hinaus stark erhöhte Konzentrationen von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 u.a. bei Neonaten des Kollektivs mit Chorioamnionitis, die peripartal an Asphyxie litten oder postpartal Komplikationen in Form von neonatalen Erkrankungen, wie pulmonale Beeinträchtigungen, IVH, PVL, kongenitale Malformationen, Infektionen und Sepsis zeigten (n= 18) (Døllner et al, 2002). Ein Zusammenhang, der erneut auf die Komplexität des Zytokinnetzwerkes hindeutet.

Die häufigsten Marker im Nabelschnurblut für Chorioamnionitis sind Studien- und Gestationsalter übergreifend IL-1 β , IL-6 und IL-8 (Martinelli et al, 2012).

Challis et al. bringen ebenfalls erhöhte Expression von IL-1 – ohne seine Differenzierung in α oder β – mit intrauteriner Infektion in Verbindung (Challis et al, 2009),

IL-1 wird in diesem Zusammenhang eine der schwangerschaftserhaltenden Funktion von Progesteron entgegengesetzte Wirkung zugeschrieben (Allport et al, 2001), die in der Aktivierung der inflammatorischen Kaskade in Form von (weheninduzierender) Prostaglandin E₂ – Synthese, wie von Akira et al beschrieben, näher spezifiziert werden kann (Akira et al, 1990).

IL-1 stimuliert wiederum in der frühen Phase der Entzündungsreaktion die Produktion von IL-6 und IL-8 (Dinarello, 1991).

2 Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektiv angelegte Studie, die monozentrisch am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurde. Aufgenommen wurden 131 Frühgeborene ab der 32.SSW, die innerhalb des Zeitraums März 2008 bis Februar 2009 im Perinatalzentrum der Kinder- und Jugendmedizin und/oder in der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar stationär behandelt wurden.

Einschlusskriterium war Frühgeburtslichkeit mit entsprechendem Gestationsalter von primär gesunden Elternpaaren, ausgeschlossen wurden Kinder mit gravierenden kongenitalen Fehlbildungen und anderen Pathologien, da diese als bedeutsame Einflussfaktoren auf die zu untersuchenden Parameter eingestuft wurden.

Hauptaugenmerk sollte auf die Ausprägung einer Sepsis gelegt werden; vor diesem Hintergrund wurde für die Datenerhebung ein eigener Fragebogen konzipiert (s. Anhang) der folgende klinische Angaben der Mutter zu Schwangerschaft und Geburt umfasste:

- Geburtsmodus
- Sectioindikation
- ggf. Anästhesieverfahren
- Durchführung einer Lungenreifung
- tokolytische Therapie
- V.a. AIS
- vorzeitiger Blasensprung
- Klassifikation des Fruchtwassers
- Kindslage
- Diabetes mit entsprechender Klassifikation
- Nikotinabusus
- weitere folgende SI-Erkrankungen: Präeklampsie/HELLP.

Die Infektionsanamnese der Mutter:

- Entzündungsparameter (CRP, Fieber)
- vaginaler Ausfluss
- vaginaler Keimnachweis in der letzten Woche praepartal
- antibiotische Therapie in den letzten 24h praepartal
- Plazentahistologie bzgl. Chorioamnionitis

- Komplikationen und
- Fieber im Wochenbett.

Folgende kindliche Parameter:

Persönliche Angaben und medizinische Daten:

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- Gestationsalter
- Geburtszeit
- Geschlecht
- Mehrlingsstatus
- Reifestatus in SSW
- Geburtsgewicht in g
- Körperlänge und
- Kopfumfang in cm
- 1-min- und 5-min-APGAR-Werte
- Nabelschnur-pH-Wert innerhalb der ersten 5 min. postpartal.

Diagnosen und klinischen Gesamtverlauf:

- ANS-Klassifikation
- konnatale Sepsis
- Blutkulturstatus und
- Keimart
- konnatale Pneumonie
- Keimnachweis
- Trachealsekret und
- Keimart
- max. CRP (in den ersten 72h)
- IT-Ratio (in den ersten 72h)
- Lebenstag mit erstem CRP <10mg/l
- sekundäre Sepsis
- Keimnachweis Blutkulturen und
- Keimart
- sekundäre Pneumonie
- Keimnachweis Trachealsekret und
- Keimart.

Beatmungsparameter:

- Beatmung
- Beatmungsdauer insgesamt (mit und ohne C-PAP in d)
- C-PAP
- C-PAP Dauer (in d)
- Sauerstoffgabe
- Sauerstoffgabe Dauer (in d).

Neonatale Erkrankungen:

- ROP
- ROP-Grad
- IVH
- IVH-Grad
- Pathologisches Hörscreening
- PVL
- PHH
- pathologisches Guthriescreening mit Angabe der Störung
- sonstige Erkrankungen
- Operationen
- Dauer des stationären Gesamtaufenthaltes
- Dauer des Aufenthaltes in der Frauenklinik
- Dauer der intensivmedizinischen Versorgung.

Anhand anamnestischer Hinweise

- Harnwegsinfektion durch Streptokokken der Gruppe B in der Schwangerschaft
- Nachweis von Streptokokken der Gruppe B im Vaginalsekret
- Intervall Blasensprung bis Geburt >12h
- vorzeitige und therapieresistente Wehentätigkeit
- grünes und/oder foetides Fruchtwasser
- protrahierte Geburt
- CRP >10g/l
- Leukozyten >12,0/nl
- Temp. >38,0 °C
- maternale (>100 spm) und/oder fetale (>160 spm) Tachykardie
- Dezelerationen und/oder eingeschränkte-silente Oszillation im CTG als Hinweis auf fetale Infektion

erfolgte die Zuordnung der Verdachtsdiagnose auf AIS (Checkliste Neonatologie, Thieme; AWMF-Leitlinie 015/029).

Die laborchemische Zuordnung einer Sepsis erfolgte anhand folgender Parameter:

- aktueller Keimnachweis durch Abstriche oder in Sekreten
- CRP >10mg/l
- Procalcitonin >20ng/dl
- Leukozyten >20T/dl oder <5T/dl.

Eine klinische Verdachtsdiagnose auf Sepsis wurde anhand folgender Kriterien erstellt und bis zum Beweis ihres Gegenteils verfolgt:

- Temperaturregulationsstörungen <36,0 oder >37,5°C
- steigender Beatmungsbedarf und/oder Switch auf ein höheres Unterstützungsniveau und/oder steigender Sauerstoffbedarf
- steigender Bedarf der Kreislaufregulation
- abnormes Hautkolorit (i.S. von grau/marmoriert, blass, zentralisiert) mit verlängerter Rekapilarisierungszeit (>3sec.)

(AWMF-Leitlinie 024/020; Bekhof et al, 2013)

Die Diagnose einer nosokomialen Sepsis wurde anhand der folgenden Kriterien gestellt:

- Symptome einer Sepsis >72h postpartal
- Vorzeitiger Blasensprung >12h praepartal
- Tokolyse
- Mütterliche Antibiose mehr als 1 Woche praepartal

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes unter dem Aktenzeichen 173/06 im August 2007 genehmigt.

Eine Einverständniserklärung der Eltern zur Probengewinnung und anonymisierten Verwendung der Daten lag in jedem Fall vor.

2.2 Probengewinnung & - aufbereitung

Das für die Messung erforderliche Nabelschnurblut wurde unmittelbar nach Abnabelung als EDTA-Serum gewonnen und innerhalb der ersten vier Stunden nach Geburt weiter verarbeitet. Innerhalb dieses Zeitraumes wurde es bei Temperaturen von bis zu 5°C kühl gelagert.

Die weitere Verarbeitung erfolgte durch Zentrifugation bei 5000 U/min für fünf Minuten und anschließendes Abpipettieren des Überstandes in Eppendorfgefäße.

Die gewonnenen Plasmaproben wurden anschließend bei -80°C gesammelt und bis zur Analyse aufbewahrt.

2.2.1 Multiplexanalyse (Luminex) der Zytokine

Bei der Untersuchung der Zytokinkonzentrationen aus dem Nabelschnurblut der Probanden handelte es sich um eine Multiplex-Analyse. Basis bildete die Luminex-xMAP-Technologie (Luminex Corporation, Austin, Texas), die es ermöglicht aus relativ geringen Mengen an Probenmaterial (z.B. $25\mu\text{g}$ Patientenserum wie in der vorliegenden Arbeit) bis zu 100 Biomoleküle simultan zu quantifizieren (Vignali, 2000).

Grundlage dieser Technologie ist ein Bead-basierender Immunoassay, der anhand einer Kombination von zwei unterschiedlich emittierenden Fluoreszenzfarbstoffen (roter und infraroter Bereich) jeweils in zehnfacher Abstufung verwendet, als Festphase - nach dem Prinzip des ELISA - der biochemischen Nachweisreaktion dient.

In Kombination resultieren daraus 100 verschiedene Beads mit einer genau definierten Spektralsignatur (s. Abb. 3).

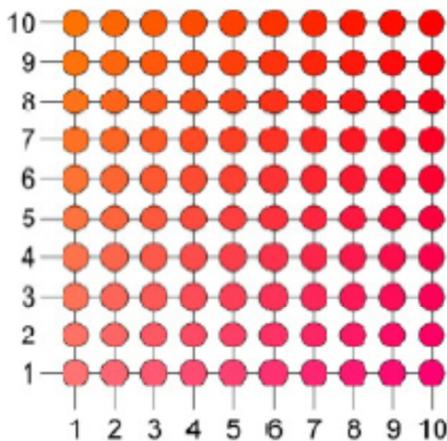


Abbildung 3: 10x10 Bead-Matrix aus 2 Fluoreszenzfarbstoffen (Multimetrix-Handbuch, abgerufen am 21.04.2015)

Die Beads oder Mikrosphären sind uniforme, sphärische Polystyrolpartikel, die an spezifische Zytokin-Capture-Antikörper gebunden vorliegen (s. Abb. 4).

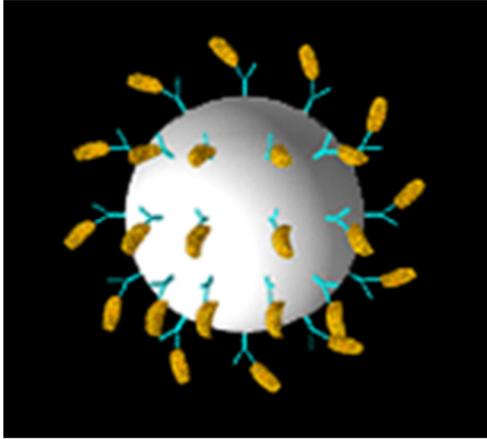


Abbildung 4: *Bead – Capture-Antikörper – Zytokin – Komplex (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)*

Zur Detektion simultan ablaufenden Quantifizierung werden zu dem Analyt (Zytokine), das an die Bead-gebundenen Capture-Antikörper gebunden vorliegt (s. Abb. 5), im grünen Wellenlängenbereich emittierende Fluoreszenzfarbstoff gekoppelte Reporter-moleküle hinzugefügt.

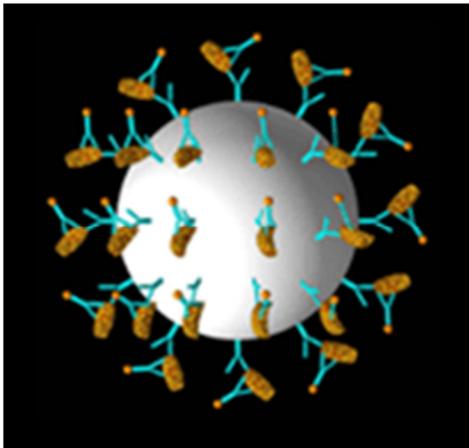


Abbildung 5: *Bindung der Reporter-moleküle an das Analyt (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)*

2.3 Testdurchführung

Für die Testdurchführung wurde ein 26-Plex Humanzytokin-Antikörper Bead Kit (Human Cytokine/Chemokine Panel-26 Plex, Millipore, Schwalbach) verwendet. Die Herstellung der Reagenzien für den Immunoassay, das Protokoll zur Herstellung der Standardreihe und die Herstellung des Immunoassays erfolgten nach den Herstellervorgaben laut Handbuch und wurden im single-plate-Modus gemessen. Die Nachweisgrenze lag für alle Zytokine bei 3,2 pg/ml.

Die Auswertung der vorbereiteten Kits wurde mit dem Luminex 100™ suspension array system (Luminex Corp., Austin, TX, USA; s. Abb. 6) durchgeführt.



Abbildung 6: Foto Luminexgerät (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)

Über die Probenaufnahmeeinheit wird mittels Kolbenpumpe die zu messende Probe automatisch der Mikrotiterplatte entnommen und zur Messküvette geleitet, in der durch Umspülung mit einer Mantelflüssigkeit (Sheath Fluid) die Bead-Komplexe vereinzelt und präzise durch den Fokus des laserbasierten Detektionssystems geführt werden (hydrodynamische Fokussierung)(s. Abb. 7).

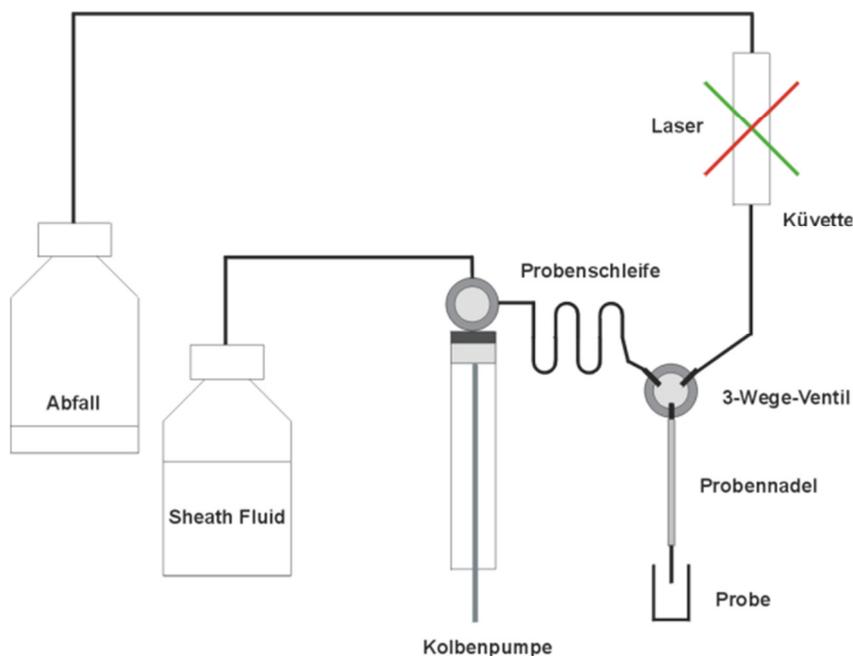


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Analyseeinheit (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)

Die Hauptkomponente der Analyseeinheit (optische Bank, s. Abb.8) besteht aus einem Durchflusszytometer mit einem roten und einem grünen Laser. Die Kombination ermöglicht sowohl die Identifikation als auch den quantitativen Nachweis der Bead-Moleküle.

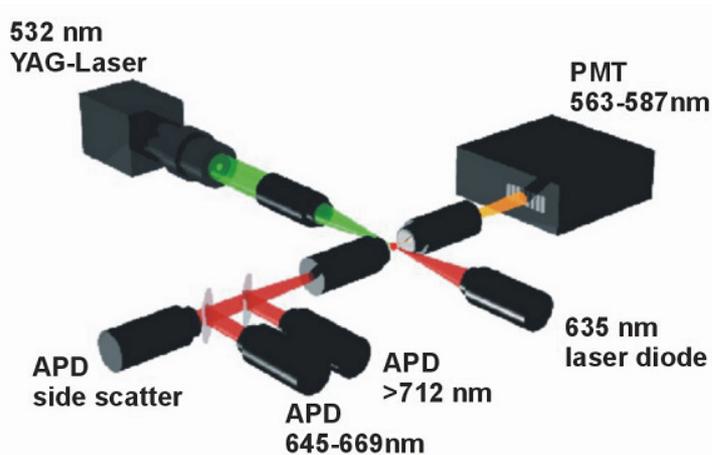


Abbildung 8: Optische Einheit (bereitgestellt von PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg)

Die Klassifizierung der Bead-Komplexe erfolgt durch eine rote Laserdiode, die mit Wellenlängen von 635nm die Fluoreszenzen der Bead-Farbstoffe dahingehend stimulieren, dass diese Wellenlängen von 645 – 669nm im roten Bereich und >712nm im infraroten Bereich von Licht emittieren, welches wiederum von zwei Avalanche Photodioden gemessen wird. Um Bead-Aggregate oder fluoreszierende Verunreinigungen detektieren und von den Messungen ausschließen zu können, erfasst eine dritte Avalanche Photodiode über die Seitwärtslichtstreuung die Partikelgröße.

Quantitativ erfolgt die Analyse über einen Yttrium-Argon-Germanium Festkörperlaser. Dieser regt den Fluoreszenzfarbstoff des Reporter-moleküls mit einer Wellenlänge von 532nm (grüner Bereich) an und misst die Intensität des proportional zur Analytenmenge im Wellenlängenbereich zwischen 563 und 587nm emittierten Lichtes mithilfe von Photomultipliern, gemessen durch eine weitere Photodiode (s. Abb. 8). Die Sensitivität des Messergebnisses kann dadurch deutlich erhöht werden. Mit Hilfe einer zuvor anhand einer definierten Standardreihe erstellten Eichkurve konnten die Zytokinkonzentrationen ermittelt werden.

Die Signale der Photodioden und des Photomultiplier werden in digitalisierter Form zur Verstärkung und Verarbeitung an einen Signalprozessor weitergeleitet (Multimetrix-Handbuch).

Folgende Zytokine sollten mit Hilfe der Bead-Komplexe bestimmt werden:

- Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α und TNF- β .

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Hauptfunktionen der unterschiedlichen Zytokine.

Tabelle 5: Zytokine und Interferone (Wahn V (2015) Immundefektzentrum der Charité')

Zytokin	Zellen, die das Zytokin sezernieren	Zielzellen	Immunologische Effekte
Eotaxin	Fibroblasten	Eosinophile Granulozyten	Chemotaxis von eosinophilen Granulozyten, Beteiligung an allergischen Reaktionen
G-CSF und GM-CSF	Monozyten Makrophagen, T-Zellen	Monozyten, Makrophagen	Stimulation der Myelopoese und der Zellfunktion myeloischer Zellen, Mobilisierung von Stammzellen, proinflammatorisch
IFN-α2	Monozyten, Makrophagen, B- und NK-Zellen	Dendritische Zellen und NK-Zellen, Monozyten	Antivirale Effekte, Regulation der angeborenen und adaptiven Immunität, Hochregulation der MHC Expression
IFN-γ	T-Zellen, NK-Zellen,	T-, B Zellen, Monozyten, NK Zellen	Zellaktivierung und Differenzierung, Hochregulation von der MHC Expression, Verstärkung der zytolytischen Aktivität, Selektion des AK-Isotyps
IL-10	T-Zellen und Mastzellen, Keratinozyten Monozyten,	T-, NK- und B-Zellen, Mastzellen und Monozyten	Begrenzung der Entzündung durch Effekte auf Monozyten, inhibiert Interleukin 12 und reguliert Wachstum und Differenzierung von B-, T- und NK-Zellen sowie Mastzellen und Granulozyten
IL-12	B-Zellen, Zellen und Granulozyten	Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, Dendritische Zellen	Induktion einer Th1 Immunantwort, proinflammatorisches Zytokin, Induktion der Produktion von Interferon- γ und anderen Zytokinen der NK- und T-Zellen, Verbindung zwischen angeborener und adaptiver Immunität.
IL-13	T-Zellen	B-Zellen	Zellproliferation und Switching (IgE), Verstärkung der Expression von Adhäsionsmolekülen und MHC Klasse II auf Monozyten/Makrophagen, Aktivierung von Eosinophilen und Mastzellen
IL-15	Makrophagen, Stromazellen, Monozyten	CD4 T-Zellen, Monozyten	T-Zellproliferation und Reifung sowie Überleben von Memory T-Zellen, Inhibition der T-Zellapoptose, unabhängig für NK-Zellentwicklung und Überleben sowie Funktion einschl. der Induktion von IFN- γ

Zytokin	Zellen, die das Zytokin sezernieren	Zielzellen	Immunologische Effekte
IL-17	T-Zellen	Stromazellen und Fibroblasten	Proinflammatorisches Zytokin, Chemokineigenschaften für Neutrophile; Regulation der Hämatopoese
IL-1	Monozyten/ Makrophagen, T-, B- und NK- Zellen, Granulozyten, Epithelzellen, Fibroblasten	T-, B-Zellen, Monozyten, Granulozyten, Hepatozyten, Knochen	Klassisches proinflammatorisches Zytokin; Fieber, Akutphasereaktion; Zellaktivierung und Induktion von Effektorfunktionen, fördert Hämatopoese
IL-2	T- Zellen	T-, B- und NK-Zellen, Monozyten, Granulozyten	Funktion: T-Zellaktivierung, klonale Expansion Induktion von Apoptose, Differenzierung zu zytotoxischen T-Zellen, Aktivierung von NK- und B-Zellen sowie Monozyten und Granulozyten
IL-3	Aktivierte T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen, Granulozyten, Monozyten, Mastzellen	Synergie mit Interleukin 5 und GM-CSF für myeloische Zellproliferation und Differenzierung
IL-4	T-Zellen	B-, T- und NK-Zellen, Monozyten, Progenitorzellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, Verstärkung der Expression von IgG1 und IgE, Regulation der Expression von CD23 auf Zellen und Monozyten, Induktion einer TH2 Antwort, Wachstumsfaktor für Mastzellen.
L-5	T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Eosinophile und Basophile (B-Zellen)	Regulation der Expansion von Eosinophilen und Chemotaxis
IL-6	T- und B-Zellen, Monozyten,	B-, T- und NK-Zellen, Thymozyten	Klassisches proinflammatorisches Zytokin; Akutphasereaktion; breite Effekte auf Zellwachstum, Differenzierung und Aktivierung; Osteoklastenaktivierung
IL-7	Knochenmark und Thymus-Stromazellen	B-, T-Zellen, Thymozyten	T-Zellentwicklung, Regulation der peripheren T-Zellhomöostase und Expansion, Überleben von Memory-Zellen
IL-8	T-Zellen, Monozyten, Granulozyten	T- und B-Zellen, Mastzellen und Thymozyten	Mediator einer akuten Entzündung, Leukozyten-aktivierung, -chemotaxis und -adhäsion

Zytokin	Zellen, die das Zytokin sezernieren	Zielzellen	Immunologische Effekte
IP-10 (CXCL10)	Monozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, Keratinozyten, neutrophile Granulozyten	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen, dendritische Zellen	Chemotaxis, Hemmung der Angiogenese, Antitumoreffekt, Förderung der T-Zelladhäsion an Endothelzellen, Hemmung der Hämatopoese
MCP-1 (CCL2)	Monozyten, Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Epithelzellen, Adipozyten	Monozyten, T-Zellen, dendritische Zellen	Chemotaxis, Aktivierung basophiler Granulozyten, Induktion der Proliferation und Aktivierung von Killerzellen
MIP-1α	Makrophagen	Monozyten, T-Zellen	Chemotaxis
MIP-1β	Lymphozyten	Monozyten, T-Zellen	Chemotaxis
TNF-α und TNF-β	Monozyten, T-Zellen, NK-Zellen,	Monozyten, Granulozyten, Gefäßendothel	Proinflammatorisches Zytokin, Antitumoreffekte

2.3.1 Labortechnische Geräte

- Vortex-Mixer (lab dancer S 40, VWR International GmbH, Darmstadt)
- Mikroliterzentrifuge (Rotilabo-Mini-Zentrifuge, Carl Roth GmbH, Karlsruhe)
- Tischzentrifuge (EBA 12, Andreas Hettich GmbH, Tuttlingen)
- Thermoschüttler (Thermomixer comfort, Eppendorf, Hamburg)
- Ultraschallbad (Bandelin Sonorex RK 102 M, SCHALLTEC GmbH, Mörfelden-Walldorf)
- Druckluftpumpe mit Multiscreen-HTS-Vakuumfiltrationssystem (WP6122050 und MSVMHTS00, Millipore GmbH, Schwalbach)
- Luminex System (CS 1000, PerkinElmer, Wellesley, MA, USA)
- Software (Luminex 100 IS Software IS 2.3, Luminex Corporation, Austin, TX, USA)
- PC (OptiPlex-Desktop GX520, Dell Inc., Round Rock, TX, USA)
- 26-Plex Humanzytokin-Antikörper Bead Kit (Human Cytokine/Chemokine Panel-26 Plex, Millipore, Schwalbach)

3 Ergebnisse

3.1 Zytokinmessungen

3.1.1 Einfluss der Lagerungszeit und –temperatur

Vor Beginn der Studienreihe zu dem Thema Zytokine, zu denen auch die vorliegende Arbeit gezählt werden kann, wurde durch jeweils dreimalige Messung des Serums eines freiwilligen erwachsenen Probanden der Einfluss der Lagerungszeit und –temperatur eingehend untersucht. Die Blutproben wurden hierfür nach Abnahme bei unterschiedlich definierten Temperaturen zwischen 4°C und Raumtemperatur gelagert und nach Lagerungszeiten zwischen 0-4h zentrifugiert, sowie weiterverarbeitet. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Lagerungszeit und Lagerungstemperatur auf die Zytokinkonzentrationen (Hunecke, 2013).

Die Lagerungszeiten und –Temperaturen der in der vorliegenden Arbeit für die Messungen verwendeten Blutproben wurden streng kontrolliert und eingehalten.

3.1.2 Messwerte und Variationskoeffizient

Die Ergebnisse der Zytokinmessungen zeigten zum Teil Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 3,2 pg/ml oder fehlende Werte an, so dass Zytokine, bei deren Messungen mehr als 50% der Werte nicht erhoben werden konnten, im Vorfeld aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Auf dreimalige Überschreitung bis maximal 58,5% innerhalb einzelner Gruppeneinteilungen des Zytokins IL-6 wird bei Darstellung der entsprechenden Variablen gesondert hingewiesen.

Bei einem weiteren Faktor, der zur Verwertbarkeit der Messdaten herangezogen wurde, handelt es sich um den Intra-assay Variationskoeffizienten, der durch siebenfache Messung von Serum aus dem Pool von Blutproben eigens dafür rekrutierter gesunder Probanden bestimmt wurde.

Zytokine, deren Werte zwischen 0 und 25 % lagen, wurden mit in die statistischen Berechnungen einbezogen.

Insgesamt konnten die Messungen der folgenden elf Zytokine berücksichtigt werden:

- Eotaxin, G-CSF, IL-10, IL-1 α , IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α

Folgende Zytokine mussten nachfolgend aufgrund der o.g. Anforderungen ausgeschlossen werden:

- GM-CSF, IFN- γ , IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, TNF- β , IFN- α 2

Tabelle 6 gibt eine Übersicht des Gesamtkollektivs über die Verwertbarkeit der gemessenen Daten aller erhobenen Zytokine in Prozent in Abhängigkeit der detektierbaren Werte, sowie des Variationskoeffizienten.

Tabelle 6: Messbare Zytokinwerte & Variationskoeffizient des Gesamtkollektivs in der Übersicht (in %)

(n= 94)	Werte unterhalb der Nachweisgrenze	Fehlende Werte	Messbare Werte	Variationskoeffizient VC=SD/MWx100
Eotaxin	-	2,1	97,9	11,2
G-CSF	-	-	100	19,6
GM-CSF	-	-	100	31,0
IFN- α 2	10,6	-	89,4	53,4
IFN- γ	94,7	-	5,3	1,3
IL-10	10,6	-	89,4	22,9
IL-12p40	1,1	-	98,9	26,5
IL-12p70	97,9	-	2,1	0,0
IL-13	97,9	-	2,1	0,0
IL-15	98,9	-	1,1	0,0
IL-17	98,9	-	1,1	0,0
IL-1α	-	-	100	10,0
IL-1 β	100	-	-	0,0
IL-2	100	-	-	0,0
IL-3	4,3	-	95,7	87,7
IL-4	95,7	-	4,3	0,4
IL-5	100	-	-	0,0
IL-6	40,3	-	59,6	20,4
IL-7	74,5	-	25,5	13,1
IL-8	3,2	-	96,8	8,1
IP-10	-	-	100	8,7
MCP-1	-	-	100	18,1

(n= 94)	Werte unterhalb der Nachweisgrenze	Fehlende Werte	Messbare Werte	Variationskoeffizient VC=SD/MWx100
MIP-1α	29,8	7,5	62,8	0,0
MIP-1β	-	-	100	13,9
TNF-α	-	-	100	9,7
TNF- β	98,9	-	1,1	0,0

Fett-gedruckt: bei den weiteren Auswertungen berücksichtigte Zytokine

Die Tabellen der detektierbaren Zytokinmesswerte der Gruppeneinteilung nach Ausprägung einer Sepsis und klinischen Anzeichen einer Sepsis befinden sich im Kapitel 3.5.1 Zytokine – messbare Werte im Gruppenvergleich.

Die Tabellen mit den detektierbaren Zytokinmesswerten für jede der weiteren untersuchten Variablen befinden sich im Anhang.

3.2 Datenauswertung

Insgesamt wurden 131 Patienten primär in die Studie eingeschlossen, von denen die Daten von 94 Patienten für die statistische Analyse herangezogen werden konnten.

Von den restlichen 37 Patienten wurde bei 10 nach primärer Verarbeitung des Probenmaterials die Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten durch die Bezugspersonen aufgrund einer gravierenden Verschlechterung des Zustandes der Kinder oder deren Tod nachträglich zurückgezogen, in 15 Fällen konnte die vorgeschriebene Kühlkette aufgrund logistischer Probleme nicht eingehalten, 9 Patienten mussten aufgrund fehlerhafter Verarbeitungsweise der Proben nachträglich ausgeschlossen werden und in 3 Fällen ergab die Analyse des Probenmaterials aufgrund technischer Probleme keine verwertbaren Daten.

Die verbleibenden Datensätze der Frühgeborenen wurden anhand der klinischen Daten in folgende Hauptgruppen unterteilt:

- Gesunde Kontrollgruppe (n=71 [75,5%])
- Testgruppe: Frühgeborene mit neonataler Sepsis (CSS: n=23 [24,5%])

Die Frühgeborenen der Testgruppe wurden außerdem in folgende Untergruppen unterteilt:

- Frühgeborene mit klinisch manifester Sepsis (n=8 [34,8%]/[8,5% d. Ges.]
- Frühgeborene mit klinischer Verdachtsdiagnose Sepsis, die sich laborchemisch nicht bestätigte (n=15 [65,2%]/[16,0% d. Ges.]

Mittels Multiplexanalyse konnten letztendlich die Messwerte von 11 pro- und anti-entzündlichen Zytokinen verwendet werden. Diese Werte wurden jeweils mit den klinischen Daten der Patienten in Beziehung gesetzt und innerhalb der verschiedenen Subgruppen miteinander verglichen. Die Ergebnisse kommen als vergleichende Gegenüberstellung der Zytokinprofile der einzelnen Gruppen zur Darstellung, um eine aussagekräftige Beziehung zwischen Zytokin- und Patientenprofil aufzeigen zu können.

Um Störfaktoren (sog. Confounder) auf die Zytokinprofile im Hinblick auf die Entwicklung einer neonatalen Sepsis im Vorfeld detektieren zu können, wurden die Zytokinwerte auf signifikante Unterschiede bezgl. der folgenden Variablen hin untersucht:

- Wachstumsretardierung (SGA vs. AGA) (n=9 [9,6%])
- Gestationsalter in SSW (33.SSW n=6 [6,7%]; 34.SSW n=10 [10,6%]; 35.SSW n=21 [22,3%]; 36.SSW n=24 [25,5%]; 37.SSW n=33 [35,1%])
- Geburtsmodus (SG n=18 [19,2%]; pS n=44 [46,8%]; sS n=32 [34,0%])
- Amnioninfektionssyndrom (n=52 [55,3%])
- Tokolyse (n=39 [41,5%])
- Mütterliche Antibiose in den letzten 24h praepartal (n=55 [58,5%])
- Lungenreifung (n=70 [74,5%])

Um weitere Einflussfaktoren auf die Zytokinprofile detektieren zu können, wurden die Zytokinwerte auf signifikante Unterschiede bzgl. der folgenden Variablen des Kollektivs hin untersucht:

- Mehrlingsstatus (n=48 [51,1%])
- Mütterliches CRP >10 mg/dl in den letzten 24h praepartal (n=23 [24,5%])
- Präeklampsie/ HELLP (n=20 [21,3%])
- Geschlecht (n=52 [55,3%])
- Vorzeitigen Blasensprung (n=30 [31,9%])
- ANS (n=12 [12,8%])
- Hyperbilirubinämie (n=29 [30,8%])
- Mütterlicher Diabetes (n=9 [9,6%])
- Mütterliche pathogene Vaginalkeimen den letzten 72h Prae partum (n=24 [25,5%])

Die zugehörigen Zytokin- und p-Werte, sowie die Verteilung der messbaren Zytokinwerte für jede Variable, die deskriptive Statistik und die Testergebnisse im Vergleich finden sich als tabellarische Übersicht im Ergebnisteil oder im Anhang.

Aufgrund zu geringer Gruppengröße ($n < 6$ [6,4%]) wurden folgende Variablen in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Nikotinabusus der Mutter ($n=5$ [5,3%])
- Entwicklung einer nosokomialen Sepsis >72 h postpartal ($n=5$ [5,3%])
- Ausprägung einer ROP ($n=5$ [5,3%])
- Stress unter Geburt (Nabelschnur-pH $<7,2$) ($n=4$ [4,3%])
- Ausbildung einer Chorioamnionitis ($n=3$ [3,2%])
- Ausprägung einer IVH ($n=1$ [1,1%])
- Ausprägung einer PVL ($n=1$ [1,1%])
- Ausprägung eines PHH ($n=0$ [0,0%])

3.3 Statistische Datenanalyse

Über Häufigkeiten, deskriptive Statistiken, sowie die explorative Datenanalyse konnte ein erster Eindruck von den erhobenen Daten gewonnen werden.

Da nicht von einer Normalverteilung der erhobenen Zytokinparameter ausgegangen werden konnte (Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk), wurden Vergleiche der Werte zwischen binären (Gruppen-)Variablen mittels Mann-Whitney-U- und zwischen kategorialen (Gruppen-) Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Rangsummenunterschiede überprüft, wegen multipler Testung konsequent mit anschließender Adjustierung der p-Werte nach Bonferroni-Holm. Für kategoriale Variablen fand der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei kleineren zu erwartenden Häufigkeiten der exakte Test nach Fischer Anwendung.

Damit sollten richtungsweisende Ergebnisse von vorhandenen Einflussfaktoren auf die Zytokinwerte aufgezeigt werden.

Bei statistisch signifikanten Gruppenunterschieden und einer entsprechenden Mindestgröße der jeweiligen Gruppe folgte eine lineare Regression (binäre Variablen, bei kategorialen Variablen anhand der Erstellung von Dummy-Variablen) der Zytokinwerte als abhängige Variable, aufgrund der Nicht-Normalverteilung mit erweiternder Bootstrap Funktion (7500 Stichproben) und anschließender Adjustierung der p-Werte bei multipler Testung, um die tendenzielle Vorhersagbarkeit durch die einzelnen Zytokinwerte darzustellen. Hierbei repräsentiert der Regressionskoeffizient der jeweiligen Referenzgruppe (Kontrollgruppe) den Mittelwert der abhängigen Variable und der Regressionskoeffizient der zu untersuchenden Gruppe(n) den Mehr- oder Wenigerwert zum Mittelwert (Regressionskoeffizient) der jeweiligen Kontrollgruppe.

Um vorhandene Störvariablen (sog. Confounder) in Hinblick auf die Hauptgruppeneinteilung (Sepsis, klinischer Verdacht auf Sepsis) im Vorfeld detektieren zu können, wurde eine Auswahl der zu untersuchenden Variablen nach klinischen Gesichtspunkten getroffen. Es folgte eine lineare Regressionsanalyse mit Anpassung für die potentiellen Confounder als multivariates Modell aufgrund der Nicht-Normalverteilung mit erweiternder Bootstrap Funktion (7500 Stichproben) und anschließender Adjustierung der p-Werte bei multipler Testung nach Bonferroni-Holm wie zuvor beschrieben.

Von einem statistisch signifikanten Ergebnis wird ausgegangen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p^c / p\text{-adjust} < 0,05$. In diesem Fall wird die Nullhypothese (H_0), die von einer Gleichheit der Gruppen für den untersuchten Parameter ausgeht, verworfen und die Alternativhypothese (H_1) angenommen.

Ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable besteht, wenn der Wert 0 nicht im 95% - Konfidenzintervall enthalten ist.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik Software Paket SPSS Version 16 & 22 (Chigago, IL, USA) und der Software R x64 3.2.0. für Windows.

Die Abbildungen wurden mit SPSS 16 & 22 (Chigago, IL, USA), die Tabellen mit SPSS 16 & 22, Microsoft Excel 2010 und Microsoft Word 2010 angelegt und das Dokument mit Microsoft Office 2016 unter Windows von Microsoft Corporation formatiert.

3.4 Deskriptive Statistik

3.4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.4.1.1 Die Frühgeborenen

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 32+0 - 36+6 SSW; das mittlere Gestationsalter lag median bei 35+0 SSW (IQR= 36+1 – 34+2). Die Verteilung innerhalb der vollen Schwangerschaftswochen ergab sich wie folgt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilung des Gestationsalters des Patientenkollektivs

SSW	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
32	6	6,4	6,4
33	10	10,6	17,0
34	21	22,3	39,3
35	24	25,5	64,8
36	33	35,2	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0

Die Bandbreite des Geburtsgewichts reichte von 1190g bis 3570g, das mediane Geburtsgewicht lag bei 2300g (IQR= 2607,50 – 2086,25).

- Es handelte sich um 52 männliche (55,3%) und 42 weibliche (44,7%) Probanden.
- Das Kollektiv bestand aus 46 Einlingen (48,9%) und 48 Mehrlingen (51,1%), wobei unter den Mehrlingen 42 (44,7%) Zwillinge und 6 (6,4%) Drillinge zu verzeichnen waren.
- Es gab 24 (25,5%) erste Mehrlinge, 22 (23,4%) zweite und 2 (2,1%) dritte Mehrlinge, da nicht immer alle Kinder einer höhergradigen Schwangerschaft mit in die Studie einbezogen werden konnten.
- Bei 20 (21,3%) vs. 74 (78,7%) der Patienten wies die Mutter eine schwangerschaftsinduzierte Erkrankung (Präeklampsie oder HELLP) auf.
- Bei 30 (31,9%) vs. 64 (68,1%) Frühgeborenen fand sich ein vorzeitiger Blasensprung, definiert als Abgang von Fruchtwasser ≥ 12 h vor Beginn zervixwirksamer Wehentätigkeit.
- Eine tokolytische Behandlung, entweder intravenös oder oral aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit wurde bei den Müttern von 39 (41,5%) vs. 55 (58,5%) Patienten durchgeführt.
- Bei 70 (74,5%) Kindern konnte praepartal eine Lungenreifung durchgeführt werden. Alle 24 (25,5%) Kinder, die keine Lungenreifung erhalten hatten, wurden nach der ≥ 35 .SSW geboren. Eine Indikation für eine Lungenreifung nach der 34.SSW bestand in keinem Fall.
- 52 (55,3%) vs. 42 (44,7%) Patienten wiesen Kriterien auf, die den V.a. ein AIS nahelegten, lediglich die Plazenten von 3 (3,2%) Kindern wiesen jedoch Auffälligkeiten in der histopathologischen Untersuchung in Form einer Chorioamnionitis auf.

Wie bei einem Kollektiv von Frühgeborenen zu erwarten, wurde fast die Hälfte der Kinder per primärer Sectio caesarea entbunden (n=44 [46,8%]), 32 (34,0%) Kinder kamen per sekundärer Sectio caesarea zur Welt und 18 (19,2%) Kinder wurden spontan entbunden.

Die Fruchtwasserqualität schlüsselte sich wie folgt auf (Tabelle 8):

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Fruchtwasserqualität

Fruchtwasserqualität	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
klar	82	87,2	87,2
mekonium-haltig	8	8,5	95,7
blutig	2	2,1	97,8
gelblich	1	1,1	98,9
blutig-trüb	1	1,1	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0

Der mediane APGAR nach 1 und 5 min. lag bei 8 (IQR= 9 - 7) bzw. 9 (IQR= 10 - 8) Punkten (s. Abb. 9 und 10).

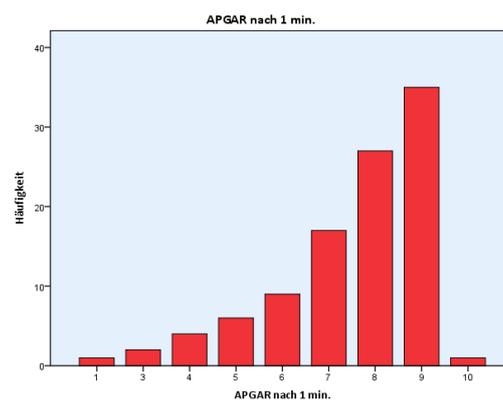
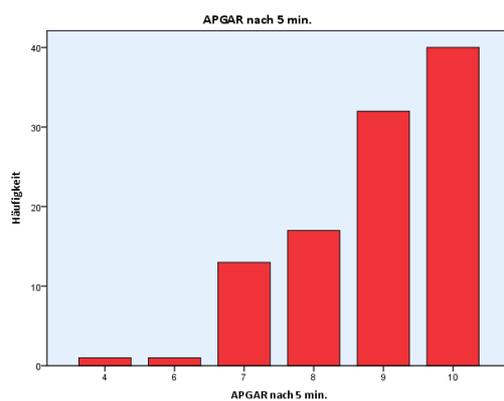


Abbildung 9: APGAR-Werte nach 1 min. postpartal

Abbildung 10: APGAR-Werte nach 5 min. postpartal

Der mediane Nabelschnur-pH-Wert der Kinder lag bei 7,319 (IQR= 7,350 – 7,269) bei einer von 7,009 – 7,411 reichenden Spannweite (s. Abb.11).

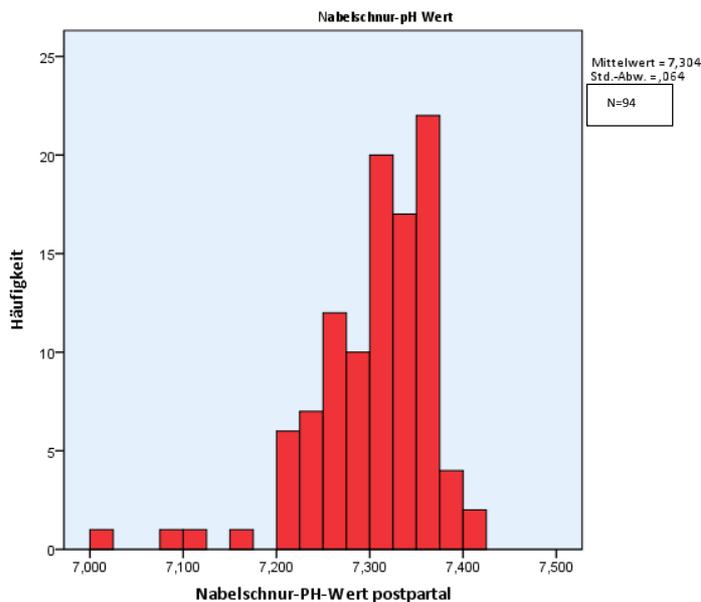


Abbildung 11: Nabelschnur-pH-Wert unmittelbar postpartal

9 (9,6%) der Frühgeborenen wurden als hypotroph (SGA), 83 (88,3%) als eutroph (AGA) eingestuft. Von den 9 (9,6%) SGA- Frühgeborenen konnte die Ursache bei 4 (4,3%) Kindern auf eine IUGR zurückgeführt werden.

Tabelle 23: Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 1 (Anhang) und Tabelle 24: Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 2 (Anhang) geben eine Übersicht über die dargestellten Daten des Patientenkollektivs.

3.4.1.2 Infektionsanamnese der Mutter

Während der Schwangerschaft wurden pathogene Vaginalkeime bei Müttern von 24 (25,5%) Kindern diagnostiziert, davon konnten die Mütter von 19 (20,2%) Kindern antibiotisch therapiert werden, bei Müttern von 4 (4,3%) Kindern wurde trotz Keimnachweis keine antibiotische Therapie durchgeführt (therapeutische Lücke) und bei einem (1,1%) Kind fehlte die Angabe zur antibiotischen Therapie nach Keimnachweis in der Patientenakte. 9 (9,6%) Kinder verzeichneten eine mütterliche diagnostische Lücke bzgl. des vaginalen pathogenen Keimnachweises.

Ein erhöhter mütterlicher CRP-Wert über 10mg/dl in den letzten 24 Stunden praepartal wurde als verdächtig in Bezug auf potentielle Chorioamnionitis betrachtet. Mütter von 23 (24,5%) vs. 60 (63,8%) Kindern hatten eine positive Anamnese für einen CRP-Wert ≥ 10 mg/dl, davon wurden die Mütter von 23 (24,5%) Kindern praepartal antibiotisch abgedeckt. Bei 11 (11,7%)

Kindern war kein mütterlicher CRP-Wert bestimmt worden, was die statistische Bezugnahme verfälschen kann (diagnostische Lücke CRP).

Insgesamt wurden 55 (58,5%) vs. 38 (40,4%) der Kinder praepartal antibiotisch therapiert, davon erhielten 6 (6,4%) Kinder antibiotische Therapien, deren Mütter sowohl ein erhöhtes CRP, sowie eine pathogene Vaginalflora aufwiesen und es erhielten Mütter von 16 (17,0%) Kindern prophylaktisch eine praepartale Antibiose ohne den Nachweis vaginaler Keimbesiedlung oder signifikanter CRP-Erhöhung. Von den Patienten mit diagnostischer Lücke (fehlende mütterliche Angabe zu CRP oder vag. Keimbesiedlung, n=20 [21,3%]), wurden 11 (11,7%) dennoch antibiotisch abgedeckt, 9 (9,6%) blieben antibiotisch untherapiert (diagnostische & therapeutische Lücke von n=9 [9,6%]).

Keine (0%) Mutter entwickelte praepartal Fieber, lediglich die Mutter eines Kindes zeigte subfebrile Temperaturen bis 38,3 °C, es wurde eine antibiotische Therapie eingeleitet.

Postpartal kam es bei Müttern von 3 (3,2%) Kindern zu Wochenbettfieber, davon gehörten 2 (2,2%) Kinder zu denen, deren Mutter trotz positiven Keimnachweises praepartal keine antibiotische Therapie erhalten hatte, die Mutter des dritten Kindes war bei erhöhtem CRP-Wert bereits praepartal antibiotisch abgedeckt worden. Mütter von 89 (94,7%) Kindern blieben fieberfrei und bei 2 (2,2%) Kindern fehlte die Dokumentation der postpartalen Temperaturverlaufskurve in der mütterlichen Akte.

3.4.1.3 Sonstige mütterliche Anamnese

Mütter von 5 (5,3%) Kindern hatten sicher während der Schwangerschaft geraucht, bei 7 (7,5%) weiteren fehlte eine Angabe und Mütter von 82 (87,2%) Kindern gaben an, Nichtraucherinnen zu sein.

Die Mütter von 85 Kindern (90,4%) verzeichneten keine Problematik bzgl. eines Diabetes, von einem Gestationsdiabetes waren Mütter von 6 (6,4%) Kindern betroffen, wobei kein Unterschied im Schweregrad anhand der therapeutischen Maßnahmen (diätetisch vs. insulinpflichtig) gemacht wurde. Mütter von 3 (3,2%) Frühgeborenen waren schwangerschaftsunabhängig bereits praepartal Diabetikerinnen gewesen, 2 (2,1%) davon mit einem mütterlichen Diabetes Typ I, eine (1,1%) Kindsmutter an einem Diabetes Typ II erkrankt (Tabelle 9). Aufgrund der geringen Gruppengröße wurden alle Mütter mit Diabetes unterschiedlicher Kausalitäten für die Berechnungen in eine Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 9: Verteilung mütterlicher Diabetes

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
kein Diabetes	85	90,4	90,4
Diabetes Typ I	2	2,1	92,5
Diabetes Typ II	1	1,1	93,6
Gestationsdiabetes	6	6,4	100,0
Gesamt	94	100,0	100,0

Bei 10 (10,6%) vs. 82 (87,2%) Kindern traten mütterliche Wochenbettkomplikationen auf, bei 2 (2,1%) Kindern fehlte dazu die mütterliche Angabe.

3.4.1.4 Postnatales Outcome der Frühgeborenen

Insgesamt wurden 28 (29,8%) Patienten auf der neonatologischen Intensivstation bei einer mittleren Liegedauer von 5,93 (SD \pm 5,624) Tagen behandelt, wobei der längste Aufenthalt 28 Tage dauerte und 23 (82,1%) Kinder nicht länger als eine Woche intensivmedizinisch behandelt wurden.

Der Gesamtklinikaufenthalt lag bei einer mittleren Dauer von 17,00 (SD \pm 10,770) Tagen, nur 12 (12,8%) der Frühgeborenen benötigten eine Liegedauer \geq 28 Tage. Der stationäre Aufenthalt ohne intensivmedizinische Betreuung lag im Mittel bei 16,00 (SD \pm 9,137) Tagen (Tabelle 10). Insgesamt konnten 14 (13,3%) Kinder initial in die Frauenklinik verlegt werden, ein Zwillingsspaar wurde nach 3 Tagen Aufenthalt in der Kinderklinik zur Mutter in die Frauenklinik entlassen und ein Zwilling folgte nach initial 5 Tagen Aufenthalt in der Kinderklinik seinem Geminus in die Frauenklinik. Die mittlere Liegedauer dort betrug 6,29 (SD \pm 2,544) Tage.

Tabelle 10: Liegedauer des Patientenkollektivs

	NICU	Nicht - NICU	Gesamtklinik- aufenthalt
Anzahl (n)	28	66	94
Mittelwert	5,930	16,000	17,000
Median	5,000	16,550	18,250
Varianz	31,624	83,493	115,995
Minimum; Maximum	1,000; 28,000	3,000; 45,000	3,000; 56,000
Standardabweichung (SD) ±	5,624	9,137	10,770
IQR	18,250 – 4,000	23,000 – 8,000	25,750 – 9,000

Ein ANS trat bei 12 (12,8%) der Frühgeborenen auf, davon hatten 9 (75,0 %) Kinder eine Lungenreifeprophylaxe erhalten, 3 (25,0%) erhielten keine. Diese 3 Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburtsbestrebungen ≥ 35 SSW.

Die Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Frühgeborenen mit ANS zeigte sich wie folgt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der Diagnose ANS innerhalb des Gestationsalters

	Gestationsalter					Gesamt
	32	33	34	35	36	
Anzahl	2	4	2	2	2	12
% innerhalb von ANS	16,7%	33,2%	16,7%	16,7%	16,7%	100,0%
% der Gesamtzahl	2,1%	4,3%	2,1%	2,1%	2,1%	12,7%

7 (7,5%) der Kinder zeigten ein ANS I° und ein Gestationsalter von 33 - 36 SSW, 3 (3,2%) der Kinder mit ANS II° waren der 35. und 32. SSW zuzuordnen und ein ANS III° wiesen je ein (1,1%) Kind aus der 32. und 33. SSW auf.

3 (3,2%) an ANS erkrankte Kinder waren mit einer Sauerstoffgabe ausreichend therapiert, alle weiteren ANS-Fälle benötigten eine zusätzliche C-PAP- Versorgung und/oder Beatmung.

Insgesamt waren 51 (54,3%) der Frühgeborenen sauerstoffpflichtig, davon benötigten 7 (7,5%) zusätzlich eine C-PAP- Therapie, 4 (4,25%) eine zusätzliche Beatmung und 5 (5,3%) zusätzlich sowohl C-PAP als auch Beatmung.

Die mittlere Beatmungsdauer belief sich auf 2,67 (SD \pm 1,247) Tage, den C-PAP benötigten die Patienten im Mittel 1,29 (SD \pm 0,897) Tage und Sauerstoff wurde im Schnitt 6,54 (SD \pm 5,341) Tage verabreicht (Tabelle 12).

Tabelle 12: Die Dauer der Atemtherapie des Gesamtkollektivs

Beatmungsdauer in Tagen	O2 - Therapie	C – PAP	Beatmung
Mittelwert	6,54	1,29	2,67
Median	7,00	1,50	2,00
Varianz	34,873	2,987	5,439
Minimum; Maximum	1,25; 10,00	0,25; 2,00	1,00; 6,00
Standardabweichung(SD) \pm	5,341	0,897	1,247
IQR	3,000 – 0,250	2,000 – 0,438	4,000 – 1,000

29 (30,8%) Kinder entwickelten eine Hyperbilirubinämie, ein pathologisches Hörscreening war bei 2 (2,1%) Kindern zu verzeichnen, bei 2 (2,1%) weiteren fehlte hierzu ein Aktenvermerk.

Bei 5 (5,3%) Kindern zeigte sich eine ROP, jeweils ein Kind entwickelte eine PVL (1,1%) und IVH (1,1%), es trat kein Fall (0,0%) von PHH auf.

Bei dem Kind, welches eine IVH entwickelte, wurde aufgrund der klinischen Konstellation der V.a. eine Gerinnungsstörung geäußert, weswegen es einer weiteren Gerinnungsdiagnostik zugeführt wurde. Es fand sich eine mutationsbedingte Gerinnungsstörung (s.u.). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde in den Fällen von IVH und PVL (jeweils n= 1) auf eine statistische Auswertung der Zytokinprofile verzichtet. Stattdessen sollen die beiden Fälle in einer Einzelfallbetrachtung in Hinblick auf besondere Ausprägungen der Zytokinprofile vorgestellt werden (s.u.).

3.4.1.5 Infektionsanamnese der Frühgeborenen

8 (8,5%) vs. 71 (75,5%) Patienten entwickelten eine neonatale Sepsis (EOS), 15 (16%) präsentierten mind. ein klinisches Anzeichen einer Sepsis, ohne das Vollbild einer Sepsis ausprägen, so dass sie vorerst auf die Verdachtsdiagnose Sepsis hin behandelt wurden.

Bei 6 (75,0%) Patienten, die eine neonatale Sepsis entwickelten bestand vorher aufgrund mind. eines positiven Kriteriums V.a. ein AIS. Der Anteil an Frühgeborenen mit V.a. AIS, bei denen postpartal ein Sepsisverdacht geäußert wurde, zeigte sich mit 73,3% (n= 12) ähnlich hoch. 2 (10,7%) Patienten entwickelten eine neonatale Sepsis, ohne dass es im Vorfeld Anlass zu Verdacht auf Sepsis gab.

Bei einem Patienten (1,1%) bestätigte sich der V.a. AIS durch positive Blutkulturen.

3.4.2 Frühgeborene mit Sepsis - Gruppenvergleich

3.4.2.1 Klinische Daten

Das untersuchte Kollektiv zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Verteilung des Geburtsgewichts, bzgl. des APGAR - Scores nach einer Minute postpartal, Nabelschnur-pH-Wert innerhalb der ersten 5 Lebensminuten, mütterlichem CRP-Wert in den letzten 24h praepartal und der Dauer der postpartalen intensivmedizinischen Versorgung der Frühgeborenen. Auch die maximale IT-Ratio innerhalb der ersten 72 Lebensstunden ergab keine signifikanten Unterschiede, wobei nur in 19 (26,8%) Fällen der Kontrollgruppe, 6 (40%) innerhalb der Gruppe mit klinischer Sepsissymptomatik und bei 5 (62,5%) Patienten der manifesten Sepsisgruppe eine IT-Ratio bestimmt werden konnte. Bei 64 (68,1%) weiteren Patienten war aufgrund fehlender Differentialblutbilder eine Bestimmung unmöglich.

Das mittlere Gewicht lag bei den Frühgeborenen der Sepsisgruppe bei 2227,92 (SD \pm 314,697) g, die Kinder mit klinischem V.a. Sepsis hatten im Durchschnitt ein Gewicht von 2262,81 (SD \pm 488,119) g und die gesunden Frühgeborenen wogen durchschnittlich 2365,51 (SD \pm 421,472) g.

Der APGAR-Score der Kontrollgruppe nach 1 min. postpartal [5 min.] lag bei 8 (IQR= 9 - 7) [9 (IQR= 10 - 8)], bei Kindern mit Sepsisverdacht bei 7 (IQR= 9-6) [8,5 (IQR= 9,75 - 8)] und bei Kindern mit manifester Sepsis bei 7,5 (IQR= 9 - 6)[9 (IQR= 9 - 8)] Punkten.

Der mittlere Nabelschnur-pH-Wert lag in der Kontrollgruppe bei 7,306 (SD \pm 0,063); bei den Frühgeborenen mit klinischem Sepsisverdacht bei 7,292 (SD \pm 0,078) und bei septischen Frühgeborenen im Mittel bei 7,309 (SD \pm 0,570).

Der mittlere mütterliche CRP-Wert bei Kindern der Kontrollgruppe lag bei 10,752 (SD \pm 13,385) mg/dl, Mütter von Kindern mit klinischer Sepsissymptomatik wiesen einen mittleren CRP-Wert von 5,593 (SD \pm 4,763) mg/dl und die Mütter der Kinder mit manifester Sepsis zeigten praepartal einen mittleren CRP-Wert von 10,727 (SD \pm 9,367) mg/dl.

Der IT-Quotient lag in der Kontrollgruppe im Mittel bei 0,658 (SD \pm 0,373); zur Gruppe der klinisch septischen Kinder (0,092 [SD \pm 0,081]) und zur Gruppe der septischen Kinder (0,123 [SD \pm 0,067]) bestand ein geringer statistisch nicht signifikanter Unterschied.

Signifikante Unterschiede waren in Bezug auf das Gestationsalter, den APGAR- Wert 5 min. postpartal, den maximalen CRP-Wert innerhalb der ersten 72h postpartal, die mittlere Beatmungsdauer, C-PAP- Beatmung, Sauerstoffgabe, sowie die Verweildauer in der Neonatologie und bezogen auf den Gesamtklinikaufenthalt zu verzeichnen:

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wiesen die Kinder beider Sepsisgruppen ein statistisch signifikant niedrigeres Gestationsalter auf. Während die Kinder der manifesten Sepsisgruppe im Mittel ein Gestationsalter von 33+3 (SD \pm 1,379) SSW ($p^c = 0,002^*$) hatten, zeigten die Kinder der Gruppe mit klinischem Sepsisverdacht im Mittel ein Gestationsalter von 34+2 (SD \pm 0,931) SSW ($p^c = 0,016^*$) jeweils im Vergleich zu einem mittleren Gestationsalter von 34+6 (SD \pm 1,131) SSW der gesunden Kontrollgruppe.

Der mediane APGAR-Score der Kontrollgruppe nach 5 min. postpartal unterschied sich mit 9 (IQR= 10 - 8) Punkten statistisch signifikant von 8,5 (IQR= 9,75 - 8) Punkten ($p^c = 0,046^*$) bei Kindern mit Sepsisverdacht und statistisch nicht signifikanten 9 (IQR= 9 - 8) Punkten bei Kindern mit manifester Sepsis.

Die Kinder der manifesten Sepsisgruppe wiesen mit einem mittleren maximalen CRP-Wert von 22,062 (SD \pm 16,364) mg/dl ($p\text{-adjust} = <0,0014^*$) in den ersten 72 Lebensstunden signifikant höhere Werte sowohl als die Kinder der Gruppe mit klinischer Verdachtsdiagnose Sepsis (mittlerer maximaler CRP-Wert: 2,990 [SD \pm 4,524]) mg/dl als auch der gesunde Kontrollgruppe mit einem mittleren maximalen Wert von 2,213 (SD \pm 1,828) mg/dl auf.

Die Kinder der Gruppe mit manifester Sepsis mussten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe statistisch signifikant deutlich häufiger invasiv beatmet ($p^c = 0,0001^*$) als auch mit C-PAP ($p^c = 0,000275^*$) und Sauerstoff ($p\text{-adjust} = <0,0014^*$) versorgt werden. Während von den gesunden Kindern nur eins (1,4%) für insgesamt 0,75 Tage invasiv beatmet werden musste, waren es in der manifesten Sepsisgruppe insgesamt 6 (75%) Kinder. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei 2,00 (SD \pm 1,954) Tagen. Auch die Kinder der Sepsisverdachtsgruppe, von denen keines invasiv beatmet werden musste, zeigten statistisch signifikante Gruppenunterschiede für die Dauer der C-PAP Versorgung ($p^c = 0,029^*$) und der Sauerstofftherapie ($p\text{-adjust} = <0,028^*$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine Versorgung mit C-PAP brauchten 4 (5,6%) Kinder der gesunden Kontrollgruppe (mittlere Dauer der Therapie 1,375 [SD \pm 1,362] Tage) und der Sepsisverdachtsgruppe (26,7%) (mittlere Dauer der Therapie 1,000 [SD \pm 0,707] Tage), sowie 6 (75%) Kinder der manifesten Sepsisgruppe (mittlere Dauer der Therapie 1,292 [SD \pm 0,813] Tage). 25 (35,2%) der Kinder der gesunden

Kontrollgruppe benötigten im Mittel für 1,336 (SD $\pm 1,844$) Tage eine Sauerstoffvorlage. In der Sepsisverdachtsgruppe benötigten 10 Kinder (66,7%) im Mittel für 1,25 (SD $\pm 1,568$) Tage und in der Sepsisgruppe 7 (87,5%) Kinder für 5,341 (SD $\pm 2,967$) Tage eine Therapie mit Sauerstoff.

In Bezug auf die intensivmedizinische Versorgung zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede: Während 7 (87,5%) Kinder mit manifester Sepsis im Mittel 8,2 (SD $\pm 7,451$) Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, lag die mittlere intensivmedizinische Behandlungsdauer von 3 (20%) Kindern mit klinischem Verdacht auf Sepsis bei 1,67 (SD $\pm 0,577$) Tagen und bei 15 (21,1%) Kindern innerhalb der gesunden Kontrollgruppe bei 5,27 (SD $\pm 4,146$) Tagen.

Der Aufenthalt von insgesamt 80 (85,1%) Kindern auf der neonatologischen Station lag bei den Sepsis-Kindern mit 21,830 (SD $\pm 6,645$) Tagen (p -adjust= **0,042***) jedoch statistisch signifikant über den mittleren 14,620 (SD $\pm 8,652$) Tagen Aufenthalt von den Kindern der gesunden Kontrollgruppe.

Der Gesamtklinikaufenthalt schlüsselt sich wie folgt auf: Kinder mit manifester Sepsis verbrachten im Mittel 28,17 (SD $\pm 10,701$) Tage (p -adjust= **0,0014***) im Krankenhaus, Frühgeborene mit klinischen Anzeichen einer Sepsis 22,06 (SD $\pm 9,950$) Tage und gesunde Frühgeborene konnten nach durchschnittlich 15,88 (SD $\pm 9,909$) Tagen ins häusliche Umfeld entlassen werden.

Tabelle 25 im Anhang gibt einen Überblick über die aufgezeigten klinischen Daten im Gruppenvergleich.

3.4.2.2 Weitere maternale Variablen

Es wurden weitere Variablen im Gruppenvergleich betrachtet.

Keine signifikanten Gruppenunterschiede waren für die praepartale Verabreichung einer Tokolyse, in Hinblick auf vorzeitigen Blasensprung, mütterliche antibiotische Therapie, mütterliche Erkrankung an Präeklampsie oder HELLP oder mütterlichen Diabetes zu verzeichnen. Tabelle 26 (im Anhang) gibt eine Übersicht über die weiteren maternalen Parameter.

Auffallend war, dass statistisch signifikant mehr Mütter von Kindern, die eine neonatale Sepsis ausprägten, eine pathogene vaginale Keimbeseidlung aufwiesen ($p^c = 0,014*$). Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Müttern mit Verdachtsdiagnose AIS, deren Kinder statistisch signifikant häufiger entweder ein septisches Vollbild ($p^c = 0,024*$) oder klinische Anzeichen einer Sepsis ($p^c = 0,026*$) jeweils im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ausbildeten (s. Tabelle 26 im Anhang).

3.4.2.3 Weitere kindliche Variablen

Frühgeborene, die an Sepsis erkrankten ($p^c = 0,000003^*$) oder bei denen ein klinischer Verdacht auf Sepsis ($p^c = 0,029^*$) gestellt wurde, zeigten postpartal statistisch signifikant häufiger die Komplikation eines ANS als die gesunden Kinder der Kontrollgruppe.

Die septischen Kinder ($p^c = 0,000369^*$) entwickelten signifikant häufiger die postpartale Komplikation einer Hyperbilirubinämie als Kinder mit Sepsisverdacht und der gesunden Kontrollgruppe.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede sind für Lungenreifung, Geschlechterverteilung, Mehrlingsstatus, Wachstumsretardierung, niedriger postpartaler Nabelschnur-pH-Wert und eine histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis zu verzeichnen.

Tabelle 27 (Anhang) zeigt die weiteren kindlichen Parameter in vergleichender Übersicht.

3.5 Zytokine

3.5.1 Messbare Werte im Gruppenvergleich

Die detektierbaren Werte der jeweiligen Zytokine lagen für alle Gruppen kontinuierlich über 50%. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich für die Verteilung der verwertbaren Messungen nur für IL-6 (Tabelle 13).

Tabelle 13: Messbare Zytokinwerte (in %): Sepsis

	Kontrollgruppe (n= 71)			Verdacht auf Sepsis (n= 15)			Manifeste Sepsis (n= 8)			Test- ergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	100	-	-	97,7	2,3	-	96,9	3,1		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	11,1	88,9	-	6,8	93,2	-	15,6	84,4	-		0,163
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	21,1	88,9	-	47,7	52,3		46,9	53,1	-		0,012*
IL-8	-	100	-	-	100	-	9,4	90,6	-		0,193
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	22,2	77,8	-	25	65,9	9,1	40,6	50,0	9,4		0,110
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n<=5

* signifikant für p^a / p^c <0,05

3.5.2 Einflussfaktoren auf die Zytokinwerte mit klinischer Relevanz für die Ausprägung einer Sepsis

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der statistischen Prüfverfahren zu potentiellen Störvariablen (Confounder) als Einflussfaktoren auf die Zytokinwerte im Nabelschnurblut mit klinischer Relevanz für die Ausprägung einer Sepsis dargestellt werden.

3.5.2.1 Einfluss neonataler Variablen auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut relevant für die Ausprägung einer Sepsis

Small-for-gestation-age

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Small-for-gestation-age (SGA) Entwicklung der Frühgeborenen und den gemessenen Zytokinspiegeln im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (nicht parametrischer Test nach Mann-Whitney-U). Tabelle 28 (im Anhang) zeigt den Einfluss einer intrauterinen Small-for-gestation-age (SGA) Entwicklung auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

Gestationsalter

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang für den Einfluss des Gestationsalters auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (nicht parametrischer Test nach Kruskal-Wallis).

Tabelle 29 (im Anhang) zeigt den Einfluss des Gestationsalters auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

Geburtsmodus

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Test nach Kruskal-Wallis). Tabelle 30 (im Anhang) zeigt den Einfluss des Geburtsmodus auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Zytokinwerte zeigte sich nur für IL-6 (Tabelle 30z im Anhang).

3.5.2.2 Einfluss maternaler Variablen auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut relevant für die Ausprägung einer Sepsis

Verdacht auf AIS

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen anhand der o.g. Kriterien diagnostiziertem AIS und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Test nach Mann-Witney-U). Tabelle 31 im Anhang zeigt den Einfluss eines Verdachts auf AIS auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Zytokinwerte zeigte sich nur für IL-6, wobei in der gesunden Kontrollgruppe 52,4% der Messwerte für IL-6 unterhalb der Nachweisgrenze lagen (Tabelle 31z im Anhang).

Tokolyse

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der praepartalen Verabreichung einer Wehenhemmung und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Test nach Mann-Witney-U). Tabelle 32 im Anhang zeigt den Einfluss einer praepartalen Tokolyse auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

Antibiotische Therapie

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der praepartalen Verabreichung von Antibiotika und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Test nach Mann-Witney-U). Tabelle 33 im Anhang zeigt den Einfluss praepartal verabreichter Antibiotika auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

In der gesunden Kontrollgruppe lagen 52,6% der Messwerte für IL-6 unterhalb der Nachweisgrenze (Tabelle 33z im Anhang).

Lungenreifung

Es kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der praepartalen Verabreichung von Kortikosteroiden und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Test nach Mann-Witney-U). Tabelle 34 im Anhang zeigt den Einfluss einer praepartal verabreichten Lungenreifung auf die jeweiligen Zytokinkonzentrationen anhand der deskriptiven Statistik.

3.6 Zytokine und neonatale Sepsis

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung zur Vorhersagbarkeit der gemessenen Zytokinwerte im Nabelschnurblut in Bezug auf die Ausprägung einer neonatalen Sepsis (EOS) von Frühgeborenen dargestellt.

3.6.1 Einfluss der Entwicklung einer neonatalen Sepsis auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut.

Es zeigen weder die Bonferroni-Korrektur des nicht-parametrischen Tests nach Kruskal-Wallis noch das für die Variablen Wachstumsretardierung, Gestationsalter, Geburtsmodus, Amnioninfektionssyndrom, Tokolyse, Antibiotikatherapie und Lungenreifung korrigierte Regressionsmodell einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Sepsis oder klinischen Anzeichen einer Sepsis und den Zytokinkonzentrationen für jedes einzelne Zytokin im Nabelschnurblut.

Tabelle 35 im Anhang zeigt die deskriptive Statistik im Gruppenvergleich.

Tabelle 14 zeigt die p-Werte und p-adjust- Werte nach Bonferroni- Korrektur für beide statistischen Verfahren im Gruppenvergleich.

Tabelle 14: Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer Sepsis oder klinischer Anzeichen einer Sepsis auf die Zytokinexpression

Zytokin pg/ml	Dummy Csu	Kontrolle				Sepsis				1 Anz.			
	KW	linReg				linReg				linReg			
	p ^a	p- ad- just ^c	RegKo- ef	KI	RegKo- ef	KI	p ^b	p- ad- just ^c	RegKo- ef	KI	p ^b	p- ad- just ^c	
Eotaxin	0,351		166,659	91,944 & 261,743	-19,493	-58,075 & 20,079	0,292		10,471	-35,929 & 61,412	0,710		
G-CSF	0,144		117,382	96,893 & 142,436	716,474	-22,877 & 2307,656	0,448		-53,533	-281,694 & & 94,842	0,500		
IL10	0,117		11,105	9,472 & 12,773	1,516	-7,047 & 15,029	0,857		29,070	-4,290 & 98,156	0,455		
IL1α	0,261		176,249	62,486 & 330,976	70,001	-22,044 & 161,134	0,195		167,140	15,387 & 341,774	0,096		
IL6	0,037	0,370	14,783	2,979 & 40,474	8,171	-3,799 & 21,043	0,224		0,327	-12,853 & 10,162	0,958		
IL8	0,018	0,198	4,919	4,523 & 14,784	2,874	-7,252 & 14,036	0,582		0,633	-8,333 & 8,114	0,868		
IP10	0,148		273,213	113,434 & 492,696	92,001	-33,839 & 219,839	0,217		218,182	20,911 & 450,585	0,092		
MCP1	0,577		415,266	213,577 & 607,206	72,043	-62,674 & 198,526	0,300		16,925	-98,238 & 134,331	0,790		
MIP1α	0,604		18,425	8,671 & 29,593	3,429	-5,535 & 12,651	0,450		-0,829	-7,715 & 6,113	0,806		
MIP1β	0,749		51,130	29,305 & 75,151	0,868	-10,031 & 12,214	0,871		4,364	-10,572 & 18,990	0,551		
TNFα	0,784		8,029	6,341 & 9,987	1,245	0,103 & 2,572	0,063	0,693	0,826	-0,565 & 2,185	0,242		

a: Ergebnisse Kruskal-Wallis-Test (KW)

b: Ergebnisse durch lineares Regressionsmodell (linReg)

mit Bootstrappfunktion (7500 Stichproben) als abhängige Variable

mit Anpassung für Wachstumsretardierung, Gestationsalter, Geburtsmodus,

Amnioninfektionssyndrom, Tokolyse, Antibiotikatherapie und Lungenreifung.

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05 u 0 \neq KI

3.7 Zytokine und weitere Einflussfaktoren

Im Folgenden werden weitere Variablen und ihr Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut vorgestellt.

3.7.1 Einfluss weiterer neonataler Variablen

3.7.1.1 Geschlecht

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 36 im Anhang).

3.7.1.2 ANS

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung eines ANS und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 37 im Anhang).

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte zeigte sich nur für IL-8 (Tabelle 37z im Anhang)

3.7.1.3 Hyperbilirubinämie

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Hyperbilirubinämie und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 38 im Anhang).

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte zeigte sich nur für IL-10 (Tabelle 38z im Anhang).

3.7.1.4 Mehrlingsstatus

Mehrlinge zeigen im Unterschied zu gleichaltrigen Einlingen ($p=0,438$) Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut wie folgt:

Es werden statistisch signifikante Unterschiede anhand des Mann-Whitney-U-Tests für folgende Zytokine detektiert:

- IL-1 α
- IL-6
- IP-10 und
- MIP-1 β

Tabelle 15 zeigt die deskriptive Statistik und den Einfluss des Mehrlingsstatus auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut Frühgeborener.

Tabelle 15: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen Mehrlingen, im Vergleich zu frühgeborenen Einlingen

Zytokin pg/ml	Mehrling	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standardabweichung	Interquartilsabstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standardfehler						
Eotaxin	nein	46	104,353	16,572	84,015	12634,283	112,402	118,863 – 30,703	0,433	
	ja	48	90,257	7,450	80,550	2664,665	51,620	120,285 – 47,240		
G-CSF	nein	46	120,434	19,393	95,235	17301,291	131,534	130,568 – 59,650	0,815	
	ja	48	133,028	18,670	89,910	16731,365	129,349	135,630 – 67,080		
IL10	nein	46	18,655	8,956	7,115	3690,100	60,746	14,415 – 4,463	0,456	
	ja	48	11,735	1,216	9,430	71,054	8,429	16,810 – 4,765		
IL1 α	nein	46	300,199	38,825	200,660	69340,153	263,325	296,323 – 130,230	0,005	0,050*
	ja	48	163,092	9,482	149,230	4316,288	65,698	206,515 – 107,235		
IL6	nein	46	11,350	3,439	5,610	544,240	23,328	10,758 – 0,812	0,001	0,011*
	ja	48	4,430	1,141	,000	62,542	7,908	5,603 – 0,000		
IL8	nein	46	13,641	2,179	9,300	218,414	14,778	13,570 – 6,828	0,099	0,693
	ja	48	9,733	1,079	7,775	55,931	7,478	10,085 – 5,315		

Zytokin pg/ml	Mehrling	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IP10	nein	46	391,991	51,073	257,005	119992,772	346,399	390,433 – 177,745	0,001	0,011*
	ja	48	211,179	13,826	190,310	9176,067	95,791	258,718 – 146,768		
MCP1	nein	46	564,007	40,300	530,915	74711,053	273,333	673,123 – 406,468	0,635	
	ja	48	568,884	31,370	568,345	47238,386	217,343	697,690 – 381,648		
MIP1α	nein	46	14,060	1,953	14,870	175,516	13,248	21,678 – 0,000	0,790	
	ja	48	13,259	1,850	13,115	164,396	12,821	20,060 – 0,000		
MIP1β	nein	46	65,157	4,302	58,300	851,444	29,179	78,428 – 41,960	0,006	0,048*
	ja	48	50,190	2,429	48,735	283,307	16,831	51,298 – 38,863		
TNFα	nein	46	9,304	0,447	8,950	9,229	3,037	10,195 – 7,753	0,131	0,786
	ja	48	8,621	0,267	8,425	3,434	1,853	9,768 – 7,158		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte zeigte sich nur für IL-6, wobei in der Gruppe der Mehrlinge 58,3% der Messwerte für IL-6 unterhalb der Nachweisgrenze lagen. (Tabelle 15z im Anhang).

In der weiteren Analyse anhand einer linearen Regression als univariates Modell zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikant niedrigerer Wert für

■ MIP-1β

von Mehrlingen gegenüber gleichaltrigen Einlingen.

Für die Zytokine

- IL-1 α
- IL-6
- IP-10

kann im linearen univariaten Regressionsmodell eine statistisch nicht signifikante Tendenz niedrigerer Werte für Mehrlinge im Vergleich zu gleichaltrigen Einlingen abgelesen werden, ein signifikanter Unterschied lässt sich aber nicht reproduzieren.

Tabelle 16 zeigt die nach Bonferroni-Holm adjustierten Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests und der linearen Regressionsanalyse im Vergleich.

Tabelle 16: Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss des Status „Mehrling“ auf die Zytokinexpression

Zytokin	Mehrling		Einling (n=46)		Mehrling (n=48)			
	MWU		linReg		linReg			
	P ^a	p-adjust ^c	RegKoeff	KI	RegKoeff	KI [*]	P ^b	p-adjust ^c
Eotaxin	0,433		98,963	73,021 & 130,017	-10,247	-47,477 & 21,536	0,553	
G-CSF	0,815		284,146	96,232 & 619,753	-157,235	-586,444 & 51,134	0,445	
IL10	0,456		17,462	8,406 & 33,994	-6,137	-26,495 & 4,155	0,501	
IL1 α	0,005	0,050*	283,017	220,640 & 356,396	-124,093	-200,140 & -56,930	0,010	0,090
IL6	0,001	0,011*	11,446	6,851 & 17,725	-7,248	-15,682 & -1,359	0,125	0,875
IL8	0,099	0,693	14,073	10,698 & 17,980	-3,380	-8,533 & 1,710	0,185	
IP10	0,001	0,011*	371,530	289,099 & 469,868	-165,328	-269,976 & -76,886	0,009	0,090
MCP1	0,635		558,104	495,015 & 628,355	5,630	-89,219 & 94,166	0,912	
MIP1 α	0,790		14,061	10,714 & 17,826	-1,072	-6,300 & 4,036	0,696	
MIP1 β	0,006	0,048*	63,493	55,978 & 71,517	-14,510	-23,548 & -5,460	0,003	0,033*
TNF α	0,131	0,786	9,383	8,675 & 10,206	-0,854	-1,848 & 0,050	0,086	0,688

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

b: Ergebnisse lineare Regression (linReg)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05 u 0 \neq KI

Es folgt die weiterführende Analyse anhand der Aufschlüsselung der Probanden nach deren Geburtenfolge, als Anhaltspunkt für statistisch signifikante Gruppenunterschiede für MIP-1 β .

Es zeigt sich neben dem signifikanten Gruppenunterschied (MWU) eine signifikant niedrigere mittlere Zytokinkonzentration für zweit- und drittgeborene Mehrlinge gegenüber Einlingen und erstgeborenen Mehrlingen.

Tabelle 17 zeigt die p- und p-adjust- Werte des nicht-parametrischen Tests nach Mann-Whitney-U und die Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für das Zytokin MIP-1 β innerhalb der Gruppeneinteilung Mehrlinge, aufgeschlüsselt nach Einlingen & erstgeborenen- vs. zweit- und drittgeborenen Mehrlingen im Vergleich.

Tabelle 17: Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Gruppenunterschiede von Einlingen & erstgeborenen vs. zweit- & drittgeborenen Mehrlingen

	MIP-1 β				
	Statistische Werte				Gruppeneinteilung
Test	p	p-adjust ^c	RK	KI	Einlinge (n=46); 1. Mehrlinge (=24); 2. Mehrlinge (n=22); 3. Mehrlinge (n=2)
MWU	0,046	0,046*	-	-	Einlinge & 1. Mehrlinge (n=70) vs. 2.&3. Mehrlinge (n=24)
linReg	-	-	59,333	53,647 & 65,287	Einlinge & 1. Mehrlinge (n=70)
	0,003	0,006*	-12,478	-19,833 & -5,176	2.&3. Mehrlinge (n=24)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

3.7.2 Einfluss weiterer maternaler Variablen

3.7.2.1 Vorzeitiger Blasensprung

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem vorzeitigem Blasensprung und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 39 im Anhang).

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte zeigte sich nur für IL-6 (Tabelle 39z im Anhang).

3.7.2.2 Nachweis mütterlicher pathogener Vaginalkeime

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem praepartalen Nachweis mütterlicher pathogener Vaginalkeime und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 40 im Anhang).

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte zeigte sich nur für IL-10 (Tabelle 40z im Anhang).

3.7.2.3 Mütterlicher Diabetes

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung eines mütterlichen Diabetes, wobei die unterschiedlichen Diabetesentitäten (Diabetes Typ I; Diabetes Typ II und Gestationsdiabetes) aufgrund zu geringer Gruppengröße zusammengefasst wurden, und den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Tabelle 41 im Anhang).

3.7.2.4 Praeeklampsie/ HELLP

Frühgeborene von Müttern mit Praeeklampsie und/oder HELLP-Syndrom zeigen im Unterschied zu gleichaltrigen Einlingen ($p=0,532$) Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut wie folgt:

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Zytokin

- MIP-1 α .

Tabelle 18 zeigt die deskriptive Statistik und den Einfluss einer Praeeklampsie und/oder eines HELLP-Syndroms auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut.

Es besteht außerdem ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der Verteilung der messbaren Werte für MIP-1 α (Tabelle 18z im Anhang).

Tabelle 18: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen praepartal an Präeklampsie/HELLP-Syndrom erkrankter Mütter

Zytokin pg/ml	Präeklampsie/HELLP	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standardabweichung	Interquartilsabstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standardfehler						
Eotaxin	nein	74	94,536	9,911	83,825	7269,648	85,262	119,088 – 32,953	0,443	
	ja	20	106,847	20,861	79,615	8704,120	93,295	118,410 – 47,253		
G-CSF	nein	74	137,549	16,617	99,365	20435,262	142,951	137,690 – 67,615	0,105	0,735
	ja	20	87,333	9,891	76,805	1956,848	44,236	98,610 – 56,005		
IL10	nein	74	15,448	5,587	8,215	2310,046	48,062	14,415 – 4,065	0,069	0,621
	ja	20	13,912	2,205	11,410	97,294	9,863	20,005 – 5,298		
IL1 α	nein	74	223,925	24,027	173,885	42720,989	206,690	238,288 – 107,700	0,085	0,680
	ja	20	253,356	40,796	179,740	33287,687	182,449	236,488 – 152,108		
IL6	nein	74	8,287	2,260	4,090	378,214	19,447	8,410 – 0,000	0,414	
	ja	20	6,074	1,511	6,150	45,687	6,759	8,650 – 0,000		
IL8	nein	74	10,893	1,191	7,990	105,131	10,253	11,905 – 5,063	0,218	
	ja	20	14,427	3,607	9,245	260,255	16,132	13,593 – 6,755		
IP10	nein	74	293,175	32,484	213,415	78087,831	279,442	304,490 – 152,490	0,062	0,620
	ja	20	323,659	48,227	245,790	46518,286	215,680	311,725 – 205,245		
MCP1	nein	74	578,137	30,858	555,295	70465,503	265,453	694,873 – 379,753	0,811	
	ja	20	523,432	32,104	550,150	20613,655	143,574	620,783 – 415,678		
MIP1 α	nein	74	11,907	1,488	13,010	163,978	12,805	187,730 – 0,000	0,004	0,044*
	ja	20	20,103	2,621	19,740	137,471	11,724	27,205 – 12,185		
MIP1 β	nein	74	56,035	2,875	50,525	611,898	24,736	61,063 – 39,303	0,142	0,852
	ja	20	62,990	5,492	59,635	603,264	24,561	82,118 – 39,670		

Zytokin pg/ml	Präeklampsie/HELLP	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standardabweichung	Interquartilsabstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standardfehler						
TNF α	nein	74	8,918	0,308	8,530	7,036	2,652	10,098 – 7,433	0,499	
	ja	20	9,092	0,439	9,145	3,871	1,967	10,120 – 7,520		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

In der weiterführenden Analyse kann anhand einer linearen Regression im univariaten Modell ein tendenziell höherer Wert für MIP-1 α im Nabelschnurblut Frühgeborener von Müttern, die an einer Präeklampsie und/oder einem HELLP-Syndrom erkrankt sind im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied wird jedoch nicht reproduziert (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer/s Präeklampsie/HELLP-Syndroms auf die Zytokinexpression

Zytokin	Präeklampsie/HELLP		Kontrollgruppe (n=74)		Präeklampsie/HELLP (n=20)			
	MWU		linReg		linReg			
	P ^a	p-adjust ^c	RegKoeff	KI	RegKoeff	KI	P ^b	p-adjust ^c
Eotaxin	0,443		90,792	74,938 & 109,316	16,055	-22,770 & 60,884	0,488	
G-CSF	0,105	0,890	233,671	112,827 & 441,950	-146,338	-426,368 & -14,309	0,375	
IL10	0,069	0,759	14,507	8,752 & 24,649	-0,595	-13,892 & 8,301	0,918	
IL1 α	0,085		213,260	176,950 & 256,447	40,096	-39,897 & 135,183	0,395	
IL6	0,414		8,238	5,159 & 12,344	-2,164	-7,966 & 3,025	0,432	
IL8	0,218		11,858	9,551 & 14,376	2,729	-3,330 & 10,125	0,484	
IP10	0,062	0,744	280,582	231,733 & 339,015	43,078	-57,512 & 160,859	0,451	
MCP1	0,811		569,845	518,178 & 625,206	-46,413	-134,690 & 38,024	0,281	
MIP1 α	0,004	0,044*	11,749	8,994 & 14,724	8,355	2,855 & 13,982	0,007	0,077
MIP1 β	0,142	0,994	54,630	49,869 & 59,748	8,361	-3,700 & 21,215	0,171	
TNF α	0,499		8,923	8,435 & 9,468	0,169	-0,871 & 1,218	0,751	

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

b: Ergebnisse lineare Regression (linReg)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05 u 0 \neq KI

3.7.2.5 Mütterlicher CRP-Wert

Frühgeborene von Müttern, die in den letzten 24h praepartal einen CRP-Wert über 10 mg/dl aufwiesen, zeigen im Unterschied zu gleichaltrigen Einlingen ($p=0,098$) Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut wie folgt:

Tabelle 20 zeigt die deskriptive Statistik des Einflusses eines mütterlichen in den letzten 24h praepartal erhöhten CRP-Wertes über 10 mg/dl auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut Frühgeborener. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied für das Zytokin

- Eotaxin

Tabelle 20: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von FG mit mütterlicher praepartaler CRP-Erhöhung >10mg/dl im Vergleich zur Kontrollgruppe

Zytokin pg/ml	M_CRP >10	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	60	110,005	12,256	92,600	9313,312	96,505	121,613 – 49,600	0,001	0,011*
	ja	23	62,983	11,332	45,710	2953,866	54,349	71,463 – 25,343		
G-CSF	nein	60	127,265	18,467	87,895	21144,988	145,413	124,190 – 67,080	0,244	0,732
	ja	23	126,793	15,101	112,400	5245,161	72,423	163,130 – 62,880		
IL10	nein	60	9,617	0,956	7,010	56,778	7,535	13,620 – 4,380	0,042	0,320
	ja	23	31,523	17,694	16,810	7201,041	84,858	21,070 – 5,288		
IL1 α	nein	60	224,198	26,272	163,705	42794,275	206,867	227,000 – 112,820	0,020	0,190
	ja	23	277,497	44,611	205,930	45775,031	213,951	266,548 – 158,355		
IL6	nein	60	8,521	2,678	4,050	444,897	21,092	6,340 – 0,000	0,019	0,190
	ja	23	7,776	1,385	7,300	44,123	6,642	11,145 – 2,513		
IL8	nein	60	11,265	1,534	8,105	145,913	12,079	10,990 – 5,480	0,064	0,384
	ja	23	14,337	2,627	9,400	158,789	12,601	20,095 – 7,038		
IP10	nein	60	297,907	36,059	219,395	80616,465	283,930	294,940 – 152,480	0,080	0,400

Zytokin pg/ml	M_CRP >10	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ja	23	345,767	54,405	240,200	68078,688	260,918	376,478 – 191,310		
MCP1	nein	60	569,28	28,018	570,010	48670,526	220,613	697,860 – 386,410	0,402	0,804
	ja	23	538,264	66,062	505,910	100376,469	316,822	617,055 – 310,555		
MIP1 α	nein	60	13,180	1,564	14,870	151,740	12,318	19,420 – 0,000	0,701	0,804
	ja	23	13,976	2,925	14,870	196,866	14,030	24,430 – 0,000		
MIP1 β	nein	60	57,322	3,298	50,895	674,680	25,974	61,590 – 37,560	0,040	0,320
	ja	23	62,57	4,963	58,920	566,593	23,803	74,018 – 45,030		
TNF α	nein	60	8,932	0,355	8,600	7,853	2,802	9,800 – 7,390	0,098	0,400
	ja	23	9,176	0,427	9,290	4,212	2,052	10,293 – 7,793		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

In der weiterführenden Analyse anhand einer linearen Regression im univariaten Modell kann ein tendenziell niedrigerer Wert für Eotaxin im Nabelschnurblut Frühgeborener von Müttern, die praepartal einen CRP-Wert >10mg/dl aufwiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied wird jedoch nicht reproduziert (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse MWU und lineare Regression im Vergleich: Einfluss einer maternalen CRP-Erhöhung >10 mg/dl in den letzten 24h praepartal auf die Zytokinexpression

Zytokin	M-CRP>10		Kontrollgruppe (n=60)		Maternales CRP>10 (n=23)			
	MWU		linReg		linReg			
	P ^a	p-adjust ^c	RegKoeff	KI	RegKoeff	KI [*]	P ^b	p-adjust ^c
Eotaxin	0,001	0,011*	106,335	86,829 & 130,849	-45,951	-77,835 & -16,555	0,013	0,143
G-CSF	0,244	0,732	122,280	95,786 & 154,837	333,166	-32,990 & 1039,571	0,454	
IL10	0,042	0,320	9,448	7,913 & 11,101	19,462	1,275 & 53,693	0,412	
IL1α	0,020	0,190	215,752	173,993 & 165,571	53,182	-34,712 & 147,121	0,278	
IL6	0,019	0,190	8,037	4,566 & 12,876	1,477	-5,493 & 7,974	0,686	
IL8	0,064	0,384	12,044	9,250 & 15,295	3,438	-2,448 & 9,888	0,293	
IP10	0,080	0,400	287,207	231,193 & 353,195	51,798	-61,194 & 169,467	0,401	
MCP1	0,402	0,804	565,248	512,640 & 618,149	-12,592	-121,922 & 117,236	0,851	
MIP1α	0,701	0,804	12,971	10,160 & 15,918	1,005	-5,561 & 7,798	0,764	
MIP1β	0,040	0,320	55,482	49,403 & 61,955	7,509	-2,511 & 17,782	0,170	
TNFα	0,098	0,400	8,838	8,234 & 9,561	0,659	-0,437 & 1,717	0,248	

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

b: Ergebnisse lineare Regression (linReg)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05 u 0 \neq KI

3.8 Ergebnisse Einzelfallbetrachtung

3.8.1 IVH

Ein frühgeborener weiblicher zweiter Geminus der 35+6 SSW mit einem Geburtsgewicht von 1970g, einem APGAR-Score nach 1/5 min. von 7/9 und einem Nabelschnur-pH-Wert von 7,25 entwickelte eine IVH Grad II. Eine praepartale Lungenreifeung wurde durchgeführt. Bei Entwicklung einer ausgeprägten Präeklampsie der Mutter und rapider Verschlechterung ihres Allgemeinzustands durch massive Ödeme und medikamentös nicht einstellbaren SIH wurde eine primäre Sectio in Spinalanästhesie durchgeführt. Aufgrund des komplett unauffälligen primären postnatalen Verlaufs und der Ausprägung von neurologischer Symptomatik in Form von zunehmend pathologischen Neugeborenenreflexen, Somnolenz, zunehmender Trinkschwäche und Schluckstörungen nach dem ersten Lebenstag wurde eine forcierte Diagnostik durchgeführt. Dabei fand sich eine genetisch mutationsbedingte Gerinnungsstörung als Ursache für die Entwicklung einer IVH.

Die Zytokinkonzentrationen dieses Frühgeborenen befanden sich insgesamt im mittleren Bereich des Kollektivs (s. Tabelle 22).

3.8.2 PVL

Bei dem Kind, welches eine PVL entwickelte, handelte es sich um einen männlichen frühgeborenen Einling der 33+1. SSW mit einem Geburtsgewicht von 2300g, einem APGAR-Score nach 1/5 min. von 8/9 und einem Nabelschnur-pH-Wert von 7,32. Die Mutter war aufgrund von vorzeitiger Wehentätigkeit ohne vorzeitigen Blasensprung mit einer Tokolyse behandelt worden. Sie erhielt praepartal eine Lungenreifung und bei einem ansteigenden CRP-Wert von maximal 29,4 mg/dl eine intravenöse antibiotische Therapie.

Bei unstillbarer Wehentätigkeit trotz tokolytischer Therapie und pathologischem CTG unter angestrebter Spontangeburt wurde eine eilige sekundäre Sectio caesarea in Spinalanästhesie durchgeführt.

Im praepartalen Vaginalabstrich waren keine pathogenen Keime nachweisbar. Die Mutter war Raucherin.

Direkt postpartal entwickelte das Frühgeborene ein ANS Grad 3 und musste für 3 Tage invasiv beatmet werden; es folgten für 4 weitere Tage eine Sauerstofftherapie über die Nasensonde. In den ersten 24 Lebensstunden wurde klinisch und laborchemisch (maximales CRP von 31,9 mg/dl und max. IT-Ratio von 0,238) die Diagnose einer neonatalen Sepsis gestellt. Die Blutkulturen blieben negativ. Im Verlauf zeigte sich ein PDA. Die Diagnose einer bilateralen PVL wurde am 7. Lebenstag bei einer Ultraschallkontrolle gestellt. Das Kind zeigte neurologische Auffälligkeiten, in Form einer Trink- und Schluckstörung, eines rigiden Muskeltonus und hyperreagiblen Reflexen. Der stationäre Gesamtaufenthalt von 26 Tagen setzte sich aus 5 Tagen intensivmedizinischer Betreuung und 21 weiteren Tagen auf der neonatologischen Station zusammen. Danach wurde das Kind ins häusliche Umfeld entlassen.

Das Zytokinprofil zeigte insbesondere einen oberen Ausreißerwert für G-CSF, und Werte für IL12p40, IL-6, IL-8 und TNF- α im oberen Bereich des Kollektivs (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich der mittleren Zytokinkonzentrationen des Gesamtkollektivs und Zytokinwerte bei Entwicklung einer IVH und PVL (Einzelfall)

Zytokin	Kontrolle	IVH	PVL
pg/ml	(n= 93)	(n=1)	(n=1)
Eotaxin	83,820 (118,588 – 40,638); 96,057 (86,471) 7477,230 17,730; 595,870	199,290	30,420
G-CSF	91,890 (132,780 – 67,080); 127,286 (130,514) 17033,844 21,410; 895,740	87,780	8843.,170
IL10	8,410 (16,810 – 4,710); 14,898 (43,032) 1851,785 0,000; 418,48	27,500	11,360
IL1α	176,830 (237,650 – 120,475); 230,222 (202,289) 40920,935 60,320; 1349,060	227,000	287,780
IL6	4,290 (8,650 – 0,000); 7,901 (17,599) 309,707 0,000; 156,340	0,000	58,860
IL8	8,280 (11,918 – 5,583); 11,712 (11,785) 138,887 0,000; 74,640	5,480	50,350
IP10	219,820 (304,490 – 154,340); 299,775 (267,817) 71725,836 79,800; 1926,070	289,080	397,410
MCP1	554,290 (674,478 – 386,343); 567,395 (246,265) 60646,333 187,090; 1715,720	509,380	711,380
MIP1α	14,870 (20,060 – 0,000); 13,798 (12,960) 167,952 0,000; 71,210	0,000	-
MIP1β	51,580 (69,613 – 39,445); 57,715 (24,791) 614,587 17,670; 136,940	38,900	75,480
TNFα	8,630 (10,120 – 7,433); 8,960 (2,527) 6,386 4,470; 23,580	8,600	14,690

Zytokinwerte angegeben als Median (IQR);

Mittelwert (\pm SD)

Varianz

Minimum; Maximum

bzw. Einzelwert

4 Diskussion

4.1 Methodik

4.1.1 Probeentnahme und Weiterverarbeitung

Die Probeentnahme erfolgte streng nach Vorgaben innerhalb der ersten 5 Minuten postpartal aus den Nabelschnurgefäßen der Plazenta. Potentielle Probanden bei denen entweder eine Entnahme z.B. durch Koagulation oder zu kurze Nabelschnurgefäße bei zu diesem Zeitpunkt noch in situ verbliebener Plazenta nach Spontangeburt nicht oder die Entnahme erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich war, wurden bereits primär ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Zytokinwerte durch chemische Prozesse zu vermeiden. Die Blutentnahme erfolgte parallel zu der obligaten Nabelschnur-pH-Blutentnahme.

Die optimale Lagerungsstrategie der gewonnenen Proben wurde im Vorfeld durch Analysen auf 4°C festgelegt und die Proben bis zur Weiterverarbeitung entsprechend gelagert.

Unsere Standards zur Weiterverarbeitung der Proben innerhalb der ersten 4 Stunden postpartal orientierten sich an dem vorgeschlagenen Vorgehen von Flower et al., die verschiedene bei 4°C gelagerte Zytokine nach unterschiedlichen Lagerungszeiten untersuchten (Flower et al, 2000).

Um einen signifikanten Einfluss von Lagerungszeit und –temperatur auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen im Vorfeld definitiv ausschließen zu können, erfolgten außerdem Messungen mit dem Serum freiwilliger erwachsener Probanden, die zu Validierungszwecken einer Serie von Zytokinbestimmungen des Labors dienten. Hierzu wurden die Proben in mehrere Gruppen, zwischen 4°C und Raumtemperatur gelagert, unterteilt. Jede Gruppe wurde nach 0,1,2 und 4 Stunden weiterverarbeitet und gemessen; es erfolgten jeweils 3 Messdurchläufe. Hierbei wurde kein signifikanter Einfluss der Lagerungszeit und/oder Lagerungstemperatur auf die gemessenen Zytokinkonzentrationen gefunden (Hunecke, 2013).

Die Verarbeitung der Zytokinproben, deren Vorbereitung und Messanalysen erfolgten mit größter Genauigkeit und Konsistenz unter durchgehender professioneller Anleitung und ausschließlich für die vorliegende Testung, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch den Prozess zu minimieren.

4.1.2 Verfahren (Multiplex)

Das verwendete Testverfahren bietet gegenüber herkömmlichen Immunoassays wie z.B. ELISA neben einer höheren Sensitivität (McHugh et al, 1997; Prabhakar et al, 2002) einige weitere Vorteile.

Der Bead-basierte Assay benötigt nur ein kleines Probenvolumen, was dem verhältnismäßig geringen zur Verfügung stehenden Probenmaterial der frühgeborenen Probanden Rechnung trägt.

Die simultane Bestimmung (Single-plate-Modus) mehrerer Zytokine ermöglicht eine zeiteffiziente und kostengünstige Vorgehensweise (Vignali, 2000), außerdem lassen sich methodische Fehler minimieren. Bei den ermittelten Werten handelt es sich um Mittelwerte mehrerer Beads, somit besitzen sie zudem eine hohe Reliabilität (Oliver et al, 1998).

Ein Nachteil dieser Methodik findet sich in der strengen Handhabung der Proben, die unumgänglich ist, um unverfälschte Messergebnisse zu erhalten (Flower et al, 2000; Skogstrand et al, 2008).

Eine weitere Schwachstelle der Multiplexanalyse stellt die durch mögliche Kreuzreaktionen bedingte erniedrigte Spezifität dar; diese ist somit durch die Qualität der Antikörper limitiert (Prabhakar et al, 2002).

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Nachweisgrenze des Verfahrens von 3,2 pg/ml für die gemessenen Werte, so dass lediglich die Messdaten von 11 der 26 getesteten Zytokine in die Auswertung mit einbezogen werden konnten, was die Aussagekraft der Profile insgesamt vermindert. Inwiefern unterhalb dieser Konzentrationen noch relevante biologisch-chemische Aktivität der Zytokine vorhanden ist, bleibt unklar.

Durch eine Weiterentwicklung des Analyseverfahrens oder durch andere Analyseverfahren mit zukünftig auch indirekt niedrigerer Nachweisgrenze der beteiligten Zytokine könnte hier Abhilfe geschaffen werden.

4.1.3 Mathematisch-statistische Prüfverfahren

Es wurde neben nicht parametrischen Tests auf signifikante Unterschiede der Gruppen bezüglich der Zytokinwerte eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Diese bietet den Vorteil, dass ein Zusammenhang zwischen den Zytokinwerten und den untersuchten Parametern auch quantitativ in Form des Regressionskoeffizienten dargestellt werden kann. Der eher kleine Stichprobenumfang, sowie das Problem der Nicht-Normalverteilung und der fehlenden Messwerte wurde durch ein Bootstrapping umgangen. Damit wird durch ein komple-

xes mathematisches Verfahren der Datensatz um eine vorher festgelegte Stichprobenanzahl, generiert aus den ursprünglichen Daten, erweitert.

Nachteil dieses Verfahrens ist die Zeitintensivität und die große zu verarbeitende Datenmenge. Bei multiplen Testungen wurden alle p-Werte konsequent dem jeweiligen Signifikanzniveau angepasst.

Nur reproduzierbar signifikante Ergebnisse über beide Testmethoden wurden in die weitergeführte Auswertung einbezogen.

4.1.4 Patientenkollektiv

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Frühgeborenen repräsentieren einen Querschnitt der heterogenen Grundgesamtheit dieses Kollektivs, was durch die verwendete Bootstrappfunktion des mathematischen Prüfverfahrens noch zusätzlich unterstützt wird.

Es fand eine differenzierte und höchst akkurate Betrachtung der potentiellen Studienteilnehmer und deren Mütter statt und mögliche Einflussfaktoren auf die Zytokinwerte wurden sehr differenziert als Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Ziel der Studie war es, primär das Potential für ein breitanzuwendendes Screeningverfahren aus Nabelschnurblut direkt postpartal bezgl. neonataler Sepsis auszuloten, so dass nach den klinischen Daten eine Gruppeneinteilung in FG, die eine Sepsis entwickelten und gesunde Frühgeborene erfolgte. Um der klinischen Erfahrung gerecht zu werden, wurde primär eine weitere Patientengruppe, die weder der gesunden Kontrollgruppe noch der Testgruppe mit septischen Kindern eindeutig zugeordnet werden kann, konzipiert. Diese Gruppe spiegelt die vorhandene Grauzone des Klientels von Neugeboreneninfektionen wieder, die zwar keine manifeste Sepsis entwickeln, klinisch aber deutlich den Verdacht auf Sepsis nahe legen und auch bis zum laborparametrischen Beweis, bzw. sich bessernde Klinik auf die Verdachtsdiagnose Sepsis hin behandelt werden. Somit wurde eine zweite Testgruppe festgelegt, wie in anderen Studien zu Markern für neonatale Sepsis ebenfalls gebräuchlich (Berner et Niemeyer 1998; Døllner et al, 2001).

Einen limitierenden Faktor der Studie stellt der mit 94 Probanden zu kleine Stichprobenumfang dar, der im Rahmen der potentiell verfügbaren Patientenzahlen a.e. durch eine deutliche Verlängerung des leider zuvor aus strukturellen Gründen auf ein Jahr festgelegten Rekrutierungszeitraums hätte entgegengewirkt werden können.

4.1.5 Verwendete Messwerte

Es wurden nur Zytokine mit in die Bewertung einbezogen, bei denen über 50% der Werte messbar waren, Ausnahmen bildeten die drei Gruppeneinteilungen zu V.a. AIS, mütterliche Antibiose und Mehrlinge in Bezug auf IL-6. Da gerade IL-6 von besonderem Interesse für u.a. neonatale Sepsis ist, wurden diese Variablen vor dem Hintergrund einer leider reduzierten Aussagekraft der Ergebnisse trotzdem in die Auswertungen integriert.

4.1.6 Datenerhebung

Die Datenerhebung des Patientenkollektivs erfolgte mit größter Sorgfalt und ohne Kenntnisnahme der zugehörigen Zytokinprofile. Die Zytokinprofile der Einzelfälle wurden zum spätmöglichen Zeitpunkt und nach Abschluss der Datenerhebung und Analysen offen gelegt.

4.2 Zytokinprofile im Nabelschnurblut

Die Ansprüche an einen klinischen Test sind vielfältig. Als optimal gelten einfache Handhabung, uneingeschränkte Verfügbarkeit, niedrige Kosten, sowie risikoarme und insbesondere wichtig im Bereich der Frühgeborenen vom Patienten gut tolerierbare Prozeduren, gepaart mit großer Aussagekraft des Ergebnisses (Goldenberg et al, 2005).

Untersuchungen des Nabelschnurblutes bieten vor diesem Hintergrund ein annähernd optimales Untersuchungsmedium.

4.2.1 Zytokinprofil bei neonataler Sepsis

In der vorliegenden Studie wurde die These, dass die Zytokinprofile im Nabelschnurblut von Frühgeborenen der 33. – 37. SSW, die eine neonatale Sepsis entweder als manifeste Ausprägung mit laborchemischem Nachweis oder als klinische Diagnose entwickeln, keine Unterschiede in ihrer Ausprägung und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigen, untersucht.

Gemäß der These zeigen die Ergebnisse KEINEN statistisch signifikanten Unterschied.

Zytokinveränderungen im Nabelschnurblut nicht nur bei neonataler Sepsis waren und sind vielfach Gegenstand wissenschaftlicher Forschung bei einer sehr großen Ergebnisvariabilität.

Im Gegensatz zu den weitaus häufigeren Veröffentlichungen zu differenten Zytokinwerten der Gruppen, konnten wir KEINE signifikanten Unterschiede der Zytokinkonzentrationen detektieren.

Zu ähnlichen Ergebnissen neueren Ursprungs kamen Cordeiro et al. Sie fanden bei Testung auf ein unserem sehr ähnliches Zytokinprofil von 27 Zytokinen (GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α , TNF- β u.a.) keine signifikanten Unterschiede für von uns getestete Zytokine bei Frühgeborenen mit Sepsis, aber für die Zytokine \uparrow sTNF-R1 und \downarrow NT-s.

Ziel der Studie war es, prädiktive Marker als Zytokinprofil für neonatale Erkrankungen (Sepsis, NEC, IVH) und deren Outcome (Aufenthaltsdauer ICU) zu evaluieren und sich damit den komplexen Interaktionen der Zytokine anzunähern. Vor diesem Hintergrund konzipierten sie ein mathematisches Modell, in welchem die Unterschiede der einzelnen Pathologien in Bezug zu den Referenzwerten des jeweiligen Gestationsalters des Kollektivs gesetzt und für dieses korrigiert wurden. Zusammen mit einem als verhältnismäßig groß anzusehenden Kollektiv bestehend aus 488 Frühgeborenen und 438 Reifgeborenen kann das Studiendesign als hochqualitativ angesehen werden. (Cordeiro et al, 2016). Es fanden sich nach ihrem Modell mit Akzentuierung der einzelnen Marker für ihre Vorhersagbarkeit für Reif- oder Frühgeburtlichkeit keine Zytokinunterschiede, der als in der Literatur typisch beschriebenen proinflammatorischen Zytokine für Frühgeburtlichkeit und/ oder Sepsis, was durch die vorliegende Studie bestätigt werden kann.

Sorokin et al fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Konzentration von IL-6 im Nabelschnurblut Frühgeborener, die eine Sepsis entwickelten, allerdings erst nach Anpassung für das Gestationsalter, was den Daten von Codeiro et al entspricht. Sorokin et al führen ihre Ergebnisse auf die geringe Häufigkeit und Ausprägung von Inflammation ihres low-risk Kollektivs, sowie auf das relativ hohe mittlere Gestationsalter von 34+6 (SD \pm 3,8) zurück, was dem mittleren GA unseres Kollektivs (35+0; SD \pm 2,0) nahezu entspricht (Sorokin et al, 2014).

Eine niedrige Rate für Inflammation kann in unserem Kollektiv allerdings nicht verzeichnet werden, was sich in Folgendem widerspiegelt:

Gemäß den überwiegenden Studienergebnissen zu signifikanten Unterschieden insbesondere für die Zytokine IL-6 und IL-8 bei Kindern, die eine neonatale Sepsis entwickelten, kann in unserem Kollektiv trotz des statistisch nicht signifikanten Unterschiedes eine ebensolche Tendenz der beiden Zytokinkonzentrationen abgelesen werden, die nach Adjustierung des Signifikanzniveaus im Gruppenvergleich nicht mehr signifikant imponiert und in der linearen

Regression anhand der Regressionskoeffizienten sowohl der Sepsisgruppe, als auch der Gruppe mit klinischem Sepsisverdacht in äquivalenter Quantität nachvollzogen werden kann:

- (IL-6: $RK_{\text{kontrollgruppe}} = 14,78$; $RK_{\text{Sepsis}} = +8,171$; $RK_{\text{Sepsisverdacht}} = 0,327$
- IL-8: $RK_{\text{kontrollgruppe}} = 4,919$; $RK_{\text{Sepsis}} = +2,874$; $RK_{\text{Sepsisverdacht}} = 0,633$),
- (IL-6: $p\text{-adjust}_{\text{MWU}} = 0,327$; $p\text{-adjust}_{\text{lin Reg/Sepsis}} = 1,0$; $p\text{-adjust}_{\text{linReg/Sepsisverdacht}} = 1,0$
- IL-8: $p\text{-adjust}_{\text{MWU}} = 0,633$; $p\text{-adjust}_{\text{lin Reg/Sepsis}} = 1,0$; $p\text{-adjust}_{\text{linReg/Sepsisverdacht}} = 1,0$).

Eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz kann die zu geringe Fallzahl darstellen. Diese Voraussetzung bedingt eine mit Zurückhaltung zu versiehende Interpretation, insbesondere der Ergebnisse zu Variablen innerhalb derer Gruppeneinteilung die Werte unterhalb der Nachweisgrenze 50% übersteigen, was ggf. durch höhere Fallzahlen und eine Annäherung an die Normalverteilung hätte weiter limitiert und ggf. sogar ausgeräumt werden können. Dies trifft ausschliesslich für das Zytokin IL-6 innerhalb der folgenden Gruppeneinteilungen zu: Sowohl die gesungene Kontrollgruppe der Frühgeborenen mit V.a. AIS als auch der Frühgeborenen deren Mütter praepartal eine Antibiose verabreicht bekamen zeigten über 50% der gemessenen IL-6- Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Daran kann eine Tendenz im Sinne mit Infektion im weitesten Sinne assoziierten tendenziell höheren Werten abgelesen werden, eine statistische Überprüfung dieser Interpretationsmöglichkeit gibt es aber nicht.

Andererseits besteht das untersuchte Kollektiv (mit Absicht) aus einem Querschnitt von Frühgeborenen, die auch hinsichtlich ihrer niedrig- pathogenen Zusatzdiagnosen (z.B. PFO, ASD, VSD, etc.) nach engen Kriterien disqualifiziert wurden, was in den vorgestellten Studien nicht nach ähnlichen Kriterien eingehalten wurde oder nicht nachvollziehbar war. Ausschlusskriterien sind in den meisten Studien zu Zytokinprofilen im Nabelschnurblut Frühgeborener hochpathologische kongenitale Erkrankungen, neonatologische auch niedrigpathogene Erkrankungen wiederum sind aber häufig auch aufgrund der insgesamt eher niedrigen Fallzahlen und je nach Kollektiv in unterschiedlichen Gewichtungen eingeschlossen.

In der Literatur finden sich zahlreiche Daten für signifikante Unterschiede der Zytokinwerte im Nabelschnurblut für neonatale Erkrankungen.

Gomez et al fanden erhöhte Zytokinwerte für IL-6 bei Frühgeborenen die ein RDS oder eine neonatale Sepsis entwickelten. Insgesamt war die neonatale Morbidität bei Frühgeborenen mit erhöhten IL-6 SpiegelIn signifikant erhöht (Gomez et al, 1998).

Lu et al fanden signifikant erhöhte Zytokinwerte im Nabelschnurblut für IL-6, IL-8, TNF- α und G-CSF bei Frühgeborenen die postpartale ZNS Schäden in Form einer IVH und/oder einer PVL entwickelten. Das Ausmaß der Schädigung korrelierte positiv mit dem Anstieg der Werte (Lu et al, 2016); ein ähnliches Zytokinprofil kommt auch in dem in dieser Arbeit vorgestellten Einzelfall mit Entwicklung einer PVL zum Tragen. Takahashi et al fanden eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen erhöhten Zytokinpiegeln im Nabelschnurblut Frühgeborener für IL-6, IL-10, MCP-1 und RDS, sowie für IL-6, IL-8, MCP-1 und CLD, als auch für IL-8 und PDA (Takahashi et al, 2010).

Erhöhungen dieser Zytokine innerhalb eines Kollektivs könnten im Umkehrschluss auch auf die größere Heterogenität des Kollektivs in Hinblick auf neonatale Pathologien, auch niedrig pathogene oder erst später auftretende (PVL) und deswegen nicht als Ausschlusskriterium herangezogene, zurückzuführen sein.

Auch weitere Unterschiede der Studienkollektive, anhand derer sie zu charakterisieren sind, können als Erklärung für differente Ergebnisse herangezogen werden.

Ng et al verglichen VLBW Frühgeborene (<1500g) mit einem medianen Gestationsalter von 29+0 (IQR: 27+4 - 31+2), die innerhalb der ersten 72 h post partum klinisch (n= 90) oder laborparametrisch (n= 37) eine Sepsis entwickelten mit einer gesunden Kontrollgruppe (n= 20) und kamen zu dem Ergebnis, dass IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ und TNF- α in der Sepsisgruppe gegenüber Test- und Kontrollgruppe signifikant erhöht waren (Ng et al, 2003).

Cancelier et al. fanden bei vergleichbaren Eckdaten (20 Frühgeborene mit Sepsis vs. 20 Frühgeborene mit klinischem Verdacht auf Sepsis. vs. 80 gesunde Frühgeborene) signifikant höhere Werte im Nabelschnurblut Frühgeborener mit mindestens einem nach internationalem Standard geltenden weiteren Risikofaktor für neonatale Sepsis für u.a. IL-6 und IL-10. Sie untersuchten zusätzlich oxidative Parameter, die ebenfalls signifikant höhere Werte aufwiesen und sich – im Gegensatz zu IL-6 und IL-10 - in einer weiteren Analyse (logistische Regression) als vorhersagbare Parameter für die Entwicklung einer neonatalen Sepsis bei Frühgeborenen zeigten (Cancelier et al, 2009).

Die von Ng et al und Cancelier et al. rekrutierten septischen Kinder waren mit einem mittleren Gestationsalter von 29+0 (IQR: 27+4 - 31+2) und 30+5 (IQR: 26+2 - 32+3) SSW deutlich jünger als die Frühgeborenen unseres Kollektivs. Dieser Umstand deutet aufgrund der vom Gestationsalter diskutierten Abhängigkeit der Zytokine auf eine mögliche Ursache für Unterschiede in der Signifikanz der Sepsismarker hin, da IL-6 bei Frühgeborenen unter der 32. SSW insgesamt ebenfalls signifikant erhöht sein kann (Sorokin et al, 2014) und pathophysiologisch die unterschiedlichen Reifestadien in Abhängigkeit vom Gestationsalter zu unter-

schiedlichen Zytokinausprägungen führen können (Rogers et al, 2002; Matoba et al, 2009; Takahashi et al, 2010; Lindner et al, 2010; Lusyati et al, 2013).

Eine weitere Besonderheit des Studienmodells von Cancelier et al und damit auch eine potentielle Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt in Rekrutierung einer Hochrisikogruppe von Frühgeborenen für die Entwicklung einer Sepsis (PROM >18h praepartal, vaginale Besiedlung der Mutter mit Streptokokken der Serogruppe B, intrapartale Temperaturentwicklung axillär > 37,5°C oder Chorioamnionitis) und dem Ausschluss von Frühgeborenen von Müttern mit Diabetes, Präeklampsie/ HELLP und IUGR/SGA-Neonaten. Somit bietet das von Cancelier et al untersuchte Kollektiv eine über die (Sub-)Gruppeneinteilung hinaus zu unserem Kollektiv deutlich differente Homogenität und weitere potentielle Einflussgrößen auf die Zytokinprofile wie IUGR und SGA, Praeeklampsie und HELLP-Syndrom oder mütterlicher Diabetes (s. „Einflussfaktoren auf Zytokine“) wurden nicht mit in deren Auswertungen einbezogen (Cancelier et al, 2009).

Wenn man sich die Pathophysiologie des Anstiegs der Zytokine nach erstem Antigenkontakt, der wiederum innerhalb eines breiten Zeitfenster stattfinden kann, vor Augen hält kann eine Ursache für die unterschiedlichen statistisch signifikante Elevation oder nicht-Elevation der Zytokinwerte in septischen Kindern nicht nur unseres Kollektivs darin liegen, dass die enge Zeitspanne für u.a. TNF- α (0-3h), IL1 (1-4h), IL-6 (2-5h) und IL-8 (6-24h) (= nach Antigenkontakt) bei einem statistisch relevanten Anteil an Probanden regelhaft verpasst wird (Akira et al, 1990; Dinarello 1996; Lam et NG, 2008).

Durch die Berücksichtigung des Intervalls zwischen Abnahmezeitpunkt der untersuchten Proben und Beginn der klinischen Symptomatik in den Auswertungen könnte man in diesem Fall auf eine Sensitivitäts- und Spezifitätserhöhung von Zytokinkonzentrationen als Sepsismarker hinarbeiten.

Unumgänglich erscheinen auch vor dem Hintergrund weiterer Studienergebnisse wie z. B. von Procianoy et Silveira, Lusyati et al und Hodge et al zu den Abnahmezeitraum postpartal abhängigen Konzentrationen von z.B. IL-6 weitere Mehrfachbestimmungen mit Verlaufsbeurteilung der Zytokinwerte zu Zeitpunkten, um langfristig eine Anpassung durch lebensalterabhängige Referenzwerte anstreben zu können.

Procianoy et Silveira zeigten in einem Vergleich zwischen Neonaten ab der 34. SSW und Reifgeborenen mit Entwicklung einer Sepsis innerhalb der ersten 96 Lebensstunden, dass die Höhe der messbaren IL-6 Konzentrationen negativ mit dem Abnahmezeitpunkt postpartal korrelierten (Procianoy et Silveira, 2004).

Lusyati et al untersuchten ein Kollektiv von Früh- und Reifgeborenen ab der 30. SSW auf signifikante Unterschiede von 25 Zytokinen im Serum 4h, 12h und 24h post partum und am

2., 3., 4., 5., 6. und 7. Lebenstag. Auch sie fanden u.a. für IL-6 eine negative Korrelation zwischen Abnahmezeitpunkt und gemessener Konzentration. Ausserdem zeigte ihr Kollektiv eine mit dem Gestationsalter positiv korrelierende Konzentration von IL-2, IL-15, IL-17, TNF α , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN γ , MIP-1a, IP-10 und MCP-1, was wiederum auch die Frage nach gestationsalterabhängigen Referenzwerten aufwirft (Lusyati et al, 2013).

Hodge et al. untersuchten Blutproben von Neonaten mit einem Gestationsalter größer 35 SSW mit positiven Blutkulturen in der 1. Lebenswoche (n=6) vs. 2. Lebenswoche (n=6) vs. 3. Lebenswoche (n=6); es zeigten sich u.a. signifikant erhöhte Zytokinkonzentrationen für die Neonaten in der 1. Lebenswoche gegenüber den anderen beiden Lebenswochen für die Zytokine IL-12, IL-10 und IL-6 (Hodge et al, 2004).

Bei der Erhebung der Patientendaten für die vorliegende Studie wurde primär der exakte Beginn der klinischen Symptomatik, sowohl der Frühgeborenen mit Sepsis als auch der Frühgeborenen mit Sepsisverdacht nicht eindeutig evaluiert und konnte somit in die Berechnungen für signifikante Zytokinunterschiede der einzelnen Gruppen nicht mit einbezogen werden. Zudem wurden keine Verlaufskontrollen durchgeführt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass aufgrund der zu geringen Fallzahlen, vor dem Hintergrund der Heterogenität der überwiegenden Anzahl an Studienpopulationen innerhalb des Forschungsgebietes, des unterschiedlichen mittleren Gestationsalters der untersuchten Kollektive und des engen diagnostischen Zeitfensters für mit Sepsis assoziierte Zytokine die Ergebnisse der vorliegenden Studie der allgemein akzeptierten Lehrmeinung, dass Zytokine unter bestimmten Voraussetzungen frühe Marker für Sepsis darstellen können, nicht entgegen stehen.

Zukünftige Studien können unter folgenden Voraussetzungen wegweisend sein: größere Fallzahlen, differenzierter betrachtete Kollektive hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien, exakter definierte und damit optimalere Abnahmezeitpunkte unter Einbeziehung des Beginns einer klinischen Symptomatik und ggf. kombiniert mit Verlaufskontrollen hier vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage und des engen diagnostischen Fensters für Zytokinanstiege.

4.2.2 Zytokinprofil bei Mehrlingen

Die vorliegende Studie zeigt bei annähernd gleicher Gruppenverteilung (n=46 Einlinge vs. n=48 Mehrlinge) einen signifikanten niedrigeren Wert für die MIP-1 β Konzentration im Nabelschnurblut von frühgeborenen Mehrlingen gegenüber gleichaltrigen (p=0,427) Einlingen.

Daten dazu sind rar.

Takahashi et al. fanden ebenfalls signifikant erniedrigte Werte für Zwillinge von MIP-1 β , stellen dieses Nebenergebnis aber nicht zur Diskussion. Es zeigten sich außerdem in ihrem Kollektiv signifikant erniedrigte Werte für MIP-1 β für Feten, die vorzeitiger Wehentätigkeit ausgesetzt waren. Ob beide Entitäten in Zusammenhang standen, wurde nicht überprüft, liegt bei erhöhtem Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit bei Mehrlingsschwangerschaften (Heino et al, 2016) aber nahe. Im vorliegenden Kollektiv wurden die Zytokinkonzentrationen in Abhängigkeit von vorzeitiger Wehentätigkeit unter dem Merkmal „Tokolyse“ untersucht; alle Schwangeren, die eine Tokolyse erhielten und keine weiteren, litten ebenfalls an vorzeitiger Wehentätigkeit, weswegen auf eine eigene Gruppeneinteilung verzichtet wurde. Es fanden sich keine signifikanten reproduzierbaren Unterschiede in den Zytokinkonzentrationen. Allerdings beinhaltete die Gruppe der Mütter, die eine Tokolyse erhielten auch Frauen mit vorzeitigem Blasensprung und vorzeitiger Wehentätigkeit, was die Untersuchungsergebnisse aufgrund des mit PROM in Zusammenhang gebrachten inflammatorischen Effekts und der Komplexität der Zytokininteraktionen leicht verzerren kann (Balkwill & Burke, 1989; Kurokawa et al, 2013). Ob im Kollektiv von Takahashi et al eine Differenzierung zwischen vorzeitiger Wehentätigkeit und PROM gemacht wurde, geht aus ihren Daten nicht eindeutig hervor und macht Überlegungen zu Kausalitäten, die auch auf das vorliegende Kollektiv angewendet werden können, daher unmöglich.

Darüber hinaus fanden Takahashi et al für MIP-1 β eine inverse Korrelation zu fast allen der 27 untersuchten Zytokine und legten einen vermuteten nicht en Detail beschriebenen anderen Regulationsmechanismus - als für die übrigen Zytokine - von MIP-1 β zu Grunde (Takahashi et al, 2010).

Lindner et al konnten einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und den Konzentrationen von MIP-1 β im Nabelschnurblut Frühgeborener feststellen. Die Gruppe der Frühgeborenen unter der 32.SSW zeigte signifikant niedrigere Konzentrationen von MIP-1 β u.a. als die Gruppe der über 32.SSW (Lindner et al, 2010). Da es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Gestationsalter der beiden Gruppen Mehrlinge und Einlinge im Kollektiv der vorliegenden Arbeit gibt, kann dieses Ergebnis nicht als plausible Erklärung für den verminderten Wert bei Mehrlingen herangezogen werden.

Pomberger et al untersuchten aus Nabelschnurblut isolierte Monozyten von gesunden und überwiegend frühgeborenen per Sectio caesarea entbundenen Mehrlingen (11 Zwillingspaare und 2 Drillingspaare) auf ihre Phagozytosekapazität hin und fanden eine signifikant erniedrigte Kapazität beim zweiten und dritten Mehrling im Vergleich zum Erstgeborenen. Die zugrunde liegende Fragestellung lautete, ob die Hypoxie, der die zweit- und drittgeborenen im Vergleich zum Erstgeborenen Mehrling ausgesetzt sind, zu Veränderungen führe, welche

sie durch ihre Ergebnisse bestätigt fanden (Pomberger et al, 2002). In diesem Zusammenhang erscheint eine erniedrigte Konzentration von MIP-1 β , welches vorwiegend von Lymphozyten produziert und als chemotaktisches Agens auch auf Monozyten wirkt (Menten et al, 2002), im Nabelschnurblut von Mehrlingen plausibel. Es sind zwei unterschiedliche Entitäten denkbar: Entweder ließe sich die verminderte Phagozytosekapazität der Monozyten im Nabelschnurblut nicht allein auf Hypoxie, sondern auch auf die erniedrigte Konzentration von MIP-1 β zurück führen oder die, der verminderten Phagozytoserate zugrunde liegende Hypoxie könnte als ebenso ursächlich für die verminderte Konzentration von MIP-1 β angesehen werden und führt konsekutiv zu der von Pomberger et al nachgewiesenen verminderten Phagozytosekapazität der Nabelschnurblutmonozyten. Die Beobachtung, dass am 3. Tage post partum im peripheren Blut des von Pomberger et al untersuchten Kollektivs KEIN signifikanter Unterschied der Phagozytoseaktivität zwischen den Mehrlingen mehr zu detektieren war, ließe beide Entitäten plausibel erscheinen (Pomberger et al, 2002).

Eine Aufschlüsselung der MIP-1 β Konzentrationen nach Einlingen zusammen mit erstgeborenen Mehrlingen (n=70) im Sinne von Frühgeborenen, die keiner durch vorhergehende Geschwistergeburt prolongierten Geburtsdauer und somit pathophysiologischer Hypoxie ausgesetzt sind, im Vergleich zu zweit- und drittgeborenen Mehrlingen (n=24) nach hypoxischer Phase des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektivs (erstgeborener Mehrling n=24, zweitgeborener Mehrling n=22, drittgeborener Mehrling n=2) zeigte einen signifikant niedrigeren Wert von zweit- & drittgeborenen Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen und erstgeborenen Mehrlingen, was die These von Pomberger et al auch auf das Kollektiv der vorliegenden Arbeit angewendet, plausibel erscheinen lässt. Die vorgestellte These könnte durch eine in zukünftigen Studienmodellen durchgeführte Verlaufsbestimmung der Konzentrationen von MIP-1 β bis mindestens zum 3. Lebenstag parallel zur Phagozytoseaktivität der Monozyten weiter verfolgt werden.

In diesem Zusammenhang kann aber auch die Bedeutung des diagnostischen Fensters sowohl bzgl. der einzelnen Biomarker als auch deren Untersuchungsmedium Erwähnung finden; so zeigen z.B. Lymphozyten aus Nabelschnurblut ein anderes Spektrum an Oberflächenrezeptoren als solche aus peripherem Blut von Neonaten, was auf Unterschiede und mögliche Einflüsse auf die Regulationsmechanismen der Zytokinaktivität vor, während und nach der Adaptation des Neonaten an seine veränderten Umweltbedingungen hindeuten kann (Sato et al, 2001; Stojewska et al, 2016). Dies stützt die Vermutung, dass zum einen hypoxische Phasen während des Geburtsprozesses sich nicht nur auf die Phagozytoseaktivität von Monozyten, sondern auch auf die sezernierenden und/ oder produzierenden Fähigkeiten der Lymphozyten im Nabelschnurblut auswirken können und somit zu verminderten Mip-1 β Konzentrationen insbesondere bei den nicht erstgeborenen Mehrlingen führen können. Untersuchungen zum Aktivierungsstatus von Lymphozyten, Konzentrationen von

MIP-1 β und dessen lymphozytoplasmatische mRNA-Konzentration im Nabelschnurblut, sowie im peripheren Blut zu definierten Zeitpunkten postpartal stellen denkbare Ansatzpunkte für zukünftig weiterführende Studienmodelle dar.

5 Ausblick

Das Feld der Zytokine ist weit und es wäre anmaßend nach aktueller Forschungslage zu postulieren, die komplexen Zusammenhänge des Zytokinnetzwerks wären annähernd verstanden.

Die Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet bezgl. der Untersuchungstechniken, der unteren Nachweisgrenze und der Biomarker als solche bieten ein großes Potential für weitere Forschungsfragen und – möglichkeiten, nicht zuletzt deshalb, weil durch die breitgefächerten Zusammenhänge eine potentielle Antwort vielfältige neue Fragestellungen aufwirft.

Den aktuellen Trend in der Neonatologie kann man dahingehend charakterisieren, dass auch zukünftig weiterhin nicht einzelne Zytokine isoliert, sondern Fragestellungen nach Veränderungen in großen Zytokinprofilen gestellt werden, um der Komplexität des Zytokinnetzwerkes gerecht werden zu können (An, et al, 2004; Malmitsi-Puchner et al, 2005; Takahashi et al, 2010; Matoba et al, 2009; Cordeiro et al, 2016).

Wechselwirkungen zwischen maternalem und fetalem Immunsystem treten vornehmlich in den Focus der Forschung, weswegen häufiger kompartmentübergreifende Untersuchungen auf Unterschiede in Zytokinprofilen ihre Anwendung finden (Pacora et al, 2000; Viscardi et al, 2004, Lyon et al, 2010; Pickler et al, 2010; Gomez-Lopez et al, 2014).

Da die Etablierung von frühen Markern mit hoher diagnostischer Präzision, Validität und Reliabilität zur Diagnostik von neonataler Sepsis oder anderen Morbiditäten bisher noch nicht so zufriedenstellend verlief, v. a. weil nicht zeit- und kosteneffizient genug, so dass sie Einzug in den unmittelbaren klinischen Alltag finden konnten, erfolgt eine tendenzielle Hinwendung von der Ebene des humoralen zum zellulären Immungeschehen in Form der den Zytokinen vorausgehenden intrazellulären Transkriptionsfaktoren (z.B. mRNA), Zytokinrezeptoren (z.B. sTNF-R1 & 2) und deren Vorstufen (Gomez-Lopez et al, 2014; Costa et Castelo, 2016; Jackson et al, 2016), sowie den als vielversprechend geltenden Inter- α -Inhibitor-Proteinen und jüngeren Zytokinen wie z.B. RANTES (Shah et Padbury, 2014; Stojewska et al, 2016).

Langfristige Ziele der Forschung bestehen in der Möglichkeit der therapeutischen Intervention durch Substanzen, die Schlüsselmediatoren der Inflammation und Immunreaktion zu modulieren vermögen (MacIntyre et al, 2012).

Literaturverzeichnis

- Adamkin DH (2006) **Feeding problems in the late preterm infant.** Clin Perinatol; 33: 831–7
- Adams-Chapman I (2012) **Long-term impact of infection on the preterm neonate.** Semin Perinatol.; 36(6): 462-70
- Akira S, T Hirano T, Taga T, Kishimoto T (1990) **Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF).** The FASEB Journal; 4(11): 2860-2867
- Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR (2001) **Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal.** Mol Hum Reprod.; 7: 581-586
- An H, Nishimaki S, Ohyama M, Haruki A, Naruto T, Kobayashi N, et al (2004) **Interleukin-6, interleukin-8, and soluble tumor necrosis factor receptor-1 in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants.** Am J Obstet Gynecol.; 191: 1649–1654
- Ananth CV, Chauhan SP (2012) **Epidemiology of twinning in developed countries** Semin Perinatol.; 36: 156–161
- Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Bréart G (1999) **Social differences of very preterm birth in Europe: interaction with obstetric history. Euro-pop Group.** Am J Epidemiol.; 149(10): 908-1
- AWMF-Leitlinie Nr. **015/029** (2010) **Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung** (Gültigkeit abgelaufen, LI. Wird zur Zeit überprüft)
- AWMF-Leitlinie Nr. **024/019** (2014) **Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit des Kindes**
- AWMF-Leitlinie Nr. **024/020** (2016) **Sepsis bei Neugeborenen**
- Baek YW, Brokat S, Padbury JF, Pinar H, Hixson DC, Lim YP (2003) **Inter-alpha inhibitor proteins in infants and decreased levels in neonatal sepsis.** J Pediatr.; 143: 11–5
- Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL (1989) **Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils.** J Clin Invest.; 84(4): 1045-9
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B (1994) **Interleukin-8 and related chemotactic cytokines - CXC and CC chemokines.** Adv Immunol ; 55: 97-179
- Bailly S, Pocidalo JJ, Fay M, Gougerot-Pocidalo MA (1991) **Differential modulation of cytokine production by macrolides: interleukin-6 production is increased by spiramycin and erythromycin.** Antimicrob Agents Chemother.; 35(10): 2016-9
- Balkwill FR, Burke F (1989) **The cytokine network.** Immunol Today; 10(9): 299-304
- Ballabh P (2014) **Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage.** Clin Perinatol.; 41(1): 47–67

- Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten ICH (2013) **Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants.** Eur J Pediatr.; 172: 501–8
- Benitz WE (2010) **Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis.** Clin Perinatol.; 37(2): 421-38
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ (2006) **Infection in late preterm infants.** Clin Perinatol.; 33: 871–82
- Bennett IL Jr, Beeson PB (1953) **Studies on the pathogenesis of fever. II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from the fluid of sterile exudates.** J ExpMed.; 98: 493-508
- Berner R, Niemeyer CM, Leitis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MS, Clad A, Brandis M (1998) **Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis.** Pediatr Res.; 44: 469–77
- Berner R, Tüxen B, Clad A, Forster J, Brandis M (2000) **Elevated gene expression of interleukin-8 in cord blood is a sensitive marker for neonatal infection.** Eur J Pediatr. 2000 Mar; 159(3): 205-10
- Bhutani VK, Johnson L (2006) **Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants.** Semin Perinatol.; 30: 89–97
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE (2012) **National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with timetrends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.** Lancet; 379 (9832): 2162-72
- Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG (2005) **Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003.** Pediatrics; 116(3): 595-602
- Blackwell SC, Hallak M, Hassan SS, Berry SM, Russell E, Sorokin Y (2001) **The effects of intrapartum magnesium sulfate therapy on fetal serum interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha at delivery: a randomized, placebo-controlled trial.** Am J Obstet Gynecol.; 184(7): 1320-3; discussion 1323-4
- Blauert C, Garnier Y, Berger R (2011) **Neuroprotektion durch Magnesium—Ein Überblick.** Geburtsh Frauenheilk.; 71: 79-82
- Bloom BR, Bennett B (1966) **Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity.** Science; 153: 80-82
- Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C (1991) **Macrophage deactivation by interleukin 10.** J Exp Med.; 174(6): 1549-55
- Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler AG (2011) **Cesarean Section and Interferon-Induced Helicase Gene Polymorphisms Combine to Increase Childhood Type 1 Diabetes Risk.** Diabetes.; 60(12): 3300–3306

- Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, Quigley MA (2012) **Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study.** *BMJ*; 344: 896
- Boyle JD, Boyle EM (2013) **Born just a few weeks early: does it matter?** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 98(1): 85-8
- BQS-Qualitätsreport (2008) **Geburtshilfe.**; 113-114
- Buonocore G, De Filippo M, Gioia D, Picciolini E, Luzzi E, Bocci V, Bracci R (1995) **Maternal and neonatal plasma cytokine levels in relation to mode of delivery.** *Biol Neonate.*; 68(2): 104-10
- Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ (2013) **Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis.** *Pediatr Clin North Am.*; 60(2): 367-8
- Cancelier AC, Petronilho F, Reinke A, Constantino L, Machado R, Ritter C, Dal-Pizzol F (2009) **Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: A case-control study.** *Pediatric Critical Care Medicine*; 10(4): 467-471
- Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC (1988) **Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes.** *FEBS Lett.*; 23;232(2): 347-50
- Celik C, Gezginç K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyürek C, Türk S(2003) **Results of the pregnancies with HELLP syndrome.** *Ren Fail.*; 25(4):613-8
- Chaiworapongsa T, Romero R, Berry SM, Hassan SS, Yoon BH, Edwin S, Mazor M (2011) **The Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Neutrophilia Observed in the Fetal Inflammatory Response Syndrome.** *J Perinat Med.*; 39(6): 653–666
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF 3rd, Petraglia F (2009) **Inflammation and pregnancy.** *Reprod Sci.*; 16(2): 206-15
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L (2003) **C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection.** *Clin Chem.*; 49(1): 60-8
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, De Luca T, Assumma M, Signore F, Pacifico L (2003) **Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia.** *European Journal of Clinical Investigation*; 33(4): 352–358
- Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB (2009) **Early and late onset sepsis in late preterm infants.** *Pediatr Infect Dis J.*; 28(12): 1052-6
- Colin AA, McEvoy C, Castile RG (2010) **Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age.** *Pediatrics*; 126: 115–28
- Consensusmeeting (2002) **Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt,** Pöllauberg, Stmk

- Cordeiro CN, Savva Y, Vaidya D, Argani CH, Hong X, Wang X, Burd I (2016) **Mathematical Modeling of the Biomarker Milieu to Characterize Preterm Birth and Predict Adverse Neonatal Outcomes.** Am. Jnl of Reprod. Immunol.; 75(5): 594-601
- Costa D, Castelo R (2016) **Umbilical cord gene expression reveals the molecular architecture of the fetal inflammatory response in extremely preterm newborns.** Pediatr Res.; 79(3): 473-81
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C (1994) **Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects.** J Clin Endocrinol Metab.; 79: 1605–8
- Dani C, Reali MF, Bertini G, et al (1999) **Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology.** Eur Respir J.; 14: 155–159
- David JR (1966) **Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cellfree substances formed by lymphoid cell-antigen interaction.** Proc Natl Acad Sci U S A; 56: 73-77
- Dinarello CA (1991) **Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases.** Current Opinion in Immunology; 3(6): 941–948
- Dinarello CA (1996) **Biological basis for interleukin-1 in disease.** Blood; 87: 2095–147
- Dinarello, CA (2000) **Proinflammatory Cytokines.** Chest; 118(2): 503-508
- Dinarello CA (2009) **Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family.** Annu Rev Immunol.; 27: 519-50
- Døllner H, Vatten L, Linnebo I, Zanussi GF, Laerdal A, Austgulen R (2001) **Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis.** Biol Neonate; 80(1): 41-7
- Døllner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipour S, Austgulen R (2002) **Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors.** BJOG; 109(5): 534-539
- Dreyfuss D, Saumon G (1998) **From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? Intensive Care Med.; 24(2): 102-4**
- Edgar JDM, Wilson DC, McMillan SA, et al. (1994) **Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection.** Clin Sci.; 87: 165–71
- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN (2000) **Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review.** Obstet Gynecol.; 95(6;2): 1056-64
- Ernst W, Kusi E, Fill Malfertheiner S, Reuschel E, Deml L, Seelbach-Göbel B (2015) **The effect of Indomethacin and Betamethasone on the cytokine response of human neonatal mononuclear cells to gram-positive bacteria.** Cytokine; 73(1): 91-100
- Ernst W, Zimara N, Hanses F, Männel DN, Seelbach-Göbel B, Wege AK (2015) **Humanized mice, a new model to study the influence of drug treatment on neonatal sepsis.** Infect Immun.; 81(5): 1520-31

- Escobar GJ, Clark RH, Greene JD (2006) **Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions.** *Semin Perinatol.*; 30(1): 28-33
- Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, Gurgui M, Sulleiro E, Prats G, Navarro F, et al. (2011) **Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis.** *Diagn Microbiol Infect Dis.*; 69: 153–60
- Fahey JO (2008) **Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature.** *J Midwifery Womens Health*; 53: 227–235
- Femitha P, Bhat BV (2012) **Early neonatal outcome in late preterms.** *Indian J Pediatr.*; 79(8): 1019-24
- Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N (2005) **Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes.** *J Matern Fetal Neonatal Med.*; 18(4): 241-7
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR (1989) **Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones.** *J Exp Med.*; 170(6): 2081-95
- Flower L, Ahuja RH, Humphries S E, Mohamed-Ali V (2000) **Effects of sample handling on the stability of interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha and leptin.** *Cytokine*, 2000. 12(11): 1712-6
- Fotopoulos S, Mouchtouri A, Xanthou G, Lipsou N, Petrakou E, Xanthou M. (2005) **Inflammatory chemokine expression in the peripheral blood of neonates with perinatal asphyxia and perinatal or nosocomial infections.** *Acta Paediatr.*; 94: 800–806
- Garg M, Devaskar SU (2006) **Glucose metabolism in the late preterm infant.** *Clin Perinatol.*; 33: 853–70
- Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, Macagno F, Miniaci S, Corchia C, Cuttini M (2013) **Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study.** *Pediatr Res.*; 73(6): 794-801
- Gedikbaşı A, Salihoğlu Ö, Çankaya A, Arica V, Akkuş Ch, Hatipoğlu S, Yaşar L (2014) **The evaluation of cord blood interleukin-1β levels in normal and caesarean deliveries.** *Hum Exp Toxicol.*; 33(12): 1193-8
- Gerdes JS (1991) **Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis.** *Clin Perinatol.*; 18(2): 361-81
- Gilbert WM, Danielsen B (2003) **Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction.** *Am J Obstet Gynecol.*; 188(6): 1596-9; 1599-601
- Gisslen T, Alvarez M, Wells C, Soo MT, Lambers DS, Knox CL, Meinzen-Derr JK, Chougnat CA, Jobe AH, Kallapur SG (2016) **Fetal inflammation associated with minimal acute morbidity in moderate/late preterm infants.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*; fetalneonatal-2015: 308518

- Go NF, Castle BE, Barrett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR, Moore KW, Howard M (1990) **Interleukin 10, a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells.** J Exp Med. 1990 Dec 1; 172(6): 1625-31
- Goldenberg RL (2002) **The management of preterm labor.** Obstet Gynecol.; 100(5 Pt 1): 1020-37
- Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS (2005) **Biochemical markers for the prediction of preterm birth.** Am J Obstet Gynecol.; 192(5 Suppl): 36-46
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) **Epidemiology and causes of preterm birth.** the Lancet; 371(9606): 75-84
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM (1998) **The fetal inflammatory response syndrome.** Am J Obstet Gynecol.; 179(1): 194-202
- Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M (2014) **Immune cells in term and preterm labor.** Cell Mol Immunol.;11(6): 571-81
- Gortner L, Meyer S (2007) **Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie.** Intensivmed.; 44: 475–485
- Granger GA, Williams TW (1968) **Lymphocyte cytotoxicity in vitro: activation and release of a cytotoxic factor.** Nature; 218: 1253-1254
- Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP (1994) **Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates.** Pediatrics; 93(5): 712-8
- Hahn-Zoric M, Hagberg H, Kjellmer I, Ellis J, Wennergren M, Hanson LA (2002) **Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation.** Pediatr Res.; 51(2): 201-6
- Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P (2005) **Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study.** Am J Obstet Gynecol.; 192: 1856-62; discussion 1862-3
- Hardie WD, Bruno MD, Huelsman KM, Iwamoto HS, Carrigan PE, Leikauf GD, Whitsett JA, Korfhagen TR (1997) **Postnatal lung function and morphology in transgenic mice expressing transforming growth factor-alpha.** Am J Pathol.; 151(4): 1075-8
- Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsøyr K, Verdenik I, Mierzejewska E, Velebil P, Sól Ólafsdóttir H, Macfarlane A⁰, Zeitlin J; Euro-Peristat Scientific Committee (2016) **Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe.** PLoS One.; 11(3): e0149252. doi: 10.1371/journal.pone.0149252. eCollection 2016
- Hellmeyer L, Herz K, Liedtke B, Wohlmuth P, Schmidt S, Hackeloeer BJ (2012) **The underestimation of immaturity in late preterm infants.** Arch Gynecol Obstet.; 286(3): 619-26

- Henderson-Smart DJ (1981) **The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies.** Aust Pediatr J.; 17: 273–276
- Hibbard JU, Wilkins I, Sun L et al (2010) **Respiratory morbidity in late preterm births.** JAMA; 304: 419–25
- Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P (2005) **The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998.** Acta Paediatr.; 94(3): 287-94
- Hodge G, Hodge S, Haslam R, McPhee A, Sepulveda H, Morgan E, Nicholson I, Zola H (2004) **Rapid simultaneous measurement of multiple cytokines using 100 µl sample volumes – association with neonatal sepsis.** Clin Exp Immunol.; 137(2): 402–407
- Hodgman JE, Gonzalez F, Hoppenbrouwers T, Cabal LA (1990), **Apnea, transient episodes of bradycardia, and periodic breathing in preterm infants.** Am J Dis Child.; 144(1): 54-7
- Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B (2012) **An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks.** Neonatology; 102(1): 25-36
- Hörmann M, Pumberger W, Puig S, Kreuzer S, Metz VM (2000) **Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) beim Neugeborenen.** Radiologe - Springer-Verlag; 40: 58–62
- Hunecke A (2013) **Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut reifer Neugeborener nach primärer Sectio caesarea im Vergleich zur Spontangeburt.** Diss.; 4(12.1): 29-42
- Hüttner C, Breyman C, Huch R, Huch A (1998) **Effect of continuous intravenous tocolysis with beta 2-mimetics and magnesium sulfate on erythropoietin level.** Z Geburtshilfe Neonatol.; 202(5):192-6
- Isaacs A, Lindenmann J(1957) **Virus interference. I. The interferon.** Proc R Soc Lond B Biol Sci.; 147 (927): 258-267
- Isaacs A, Lindenmann J (1987) **Virus interference, I. The interferon.** Journal of Interferon Research; 7(5): 429-438
- Jackson CM, Wells CB, Tabangin ME, Meinen-Derr J, Jobe AH, Choungnet CA (2016) **Pro-inflammatory immune responses in leukocytes of premature infants exposed to maternal chorioamnionitis or funisitis.** Pediatr Res. doi: 10.1038/pr.2016.232
- Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M (2009) **Impact of mode of delivery on neonatal complications: Trends between 1997 and 2005.** Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine; 22(6): 491-500
- Janeway CA Jr (2002) **A trip through my life with an immunological theme.** Annual Review of Immunology; 20: 1-28
- Jobe AH, Bancalari E (2001) **Bronchopulmonary dysplasia.** Am J Respir Crit Care Med.; 163: 1723– 1729

- Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ (2000) **Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord bloodlevels in noninfected full-term neonates.** BJOG.; 107(3): 420-5
- Keirse MJNC, Rush RW, Anderson MBA, Turnbull AC (1978) **Risk of preterm delivery in patients with previous pre-term delivery and/or abortion,** BJOG 85(2): 81-85
- Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H (2009) **Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study.** Pediatrics ; 123(1): 109-13
- Klinger G, Levy I, Sirota L, et al (2010) **Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants.** Pediatrics; 125: 736-740
- Kolas T, Nakling J, Salvesen KA (2000) **Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women.** Acta Obstet Gynecol Scand.; 79: 644-648
- Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, Lavoie PM, Furlong J, Fortuno ES 3rd, Hajjar AM, Hawkins NR, Self SG, Wilson CB (2009) **Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults.** J Immunol.; 1; 183(11): 7150-60
- Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ (1996) **Increase in interleukin (IL)-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity.** Pediatr Res.; 40(2): 250-6
- Kotecha S (2000) **Lung growth: implications for the newborn infant.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.; 82: 69-74
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R (2000), **The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System.** JAMA; 284: 843–849
- Kramer BW (2011) **Chorioamnionitis - new ideas from experimental models.** Neonatology; 99(4): 320-5
- Kurokawa CS, Hashimoto M, de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Golin Mde A, Peraçoli JC, da Silva MG, Corrente JE, Fekete SM (2013) **Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes.** Turk J Pediatr.; 55(6): 598-605 (IL-10/IL-12)
- Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, Szamatowicz J, Kretowski A, Nikolajuk A, Laudanski P, Gorska M (2008) **Circulating pro- and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes.** Horm Metab Res.; 40(8): 556-60
- Lai FY, Johnson JA, Dover D, Kaul P (2015) **Outcomes of singleton and twin pregnancies complicated by preexisting diabetes and gestational diabetes: a population-based study in Alberta, Canada, 2005-2011.** Diabetes; 10: 1111/1753
- Lam HS, Ng PC (2008) **Biochemical markers of neonatal sepsis.** Pathology; 40(2): 141-8

- Laptook A, Jackson GL (2006) **Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ('near-term') infant: impact on nursery of admission.** *Semin Perinatol*; 30: 24–7
- Laskowska M, Laskowska K, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J (2007) **Comparative analysis of the maternal and umbilical interleukin-8 levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine normal growth and intrauterine growth retardation.** *J Matern Fetal Neonatal Med.*; 20(7): 527-32
- Lavoie PM, Huang Q, Jolette E, Whalen M, Nuyt AM, Audibert F, Speert DP, Lacaze-Masmonteil T, Soudeyns H, Kollmann TR (2010) **Profound Lack of Interleukin (IL)-12/IL-23p40 in Neonates Born Early in Gestation Is Associated with an Increased Risk of Sepsis.** *J Infect Dis.*; 202(11): 1754–1763
- Leonard WJ, Depper JM, Crabtree GR, et al (1984) **Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor.** *Nature*; 311: 626-631
- Levi-Montalcini R, Hamburger V (1953) **A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of the chick embryo.** *J Exp Zool.*; 123: 233-388
- Lanier LL (2008) **Evolutionary struggles between NK cells and viruses.** *Nat Rev Immunol.*; 8(4): 259–268
- Lindner U, E Tutdibi E, Binot S, Zang EM, Monz D, Gortner L (2010) **Zytokin-Profil im Nabelschnurblut von Frühgeborenen.** *Klin Padiatr*; 222 - GNPI_PO_98 DOI: 10.1055/s-0030-1261566
- Lindner U, Tutdibi E, Binot S, Monz D, Hilgendorff A, Gortner L (2013) **Levels of cytokines in umbilical cord blood in small for gestational age preterm infants.** *Klin Padiatr.*; 225(2): 70-4
- Loppnow H (2001) **Cytokines: classification, receptors, mechanisms of action.** *Internist (Berl)*; 42(1):13-4, 17-27
- Lu HY, Zhang Q, Wang QX, Lu JY (2016) **Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants With Preterm Premature Rupture of Membranes.** *Pediatr Neurol.*; 61: 94-98
- Luster AD, Ravetch JV (1987) **Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10).** *The Journal of experimental medicine*; 166: 1084-1097
- Luster AD, Epstein FH (ed) (1998) **Chemokines — Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation,** *N Engl J Med*; 338: 436-445
- Lusyati S, Hulzebos CV, Zandvoort J, Sauer PJJ (2013) **Levels of 25 cytokines in the first seven days of life in newborn infants.** *BMC Res Notes.*; 6: 547
- Luu TM, Ment LR, Schneider KC, et al (2009) **Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age.** *Pediatrics*; 123(3): 1037–1044

- Lyon D, Cheng CY, Howland L, Rattican D, Jallo N, Pickler R, Brown L, McGrath J (2010) **Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I--associations with preterm birth.** *Biol Res Nurs.*; 11(4): 371-6
- MacIntyre DA, Sykes L, Teoh TG, Bennett PR (2012) **Prevention of preterm labour via the modulation of inflammatory pathways.** *Matern Fetal Neonatal Med.*; 1:17-20
- Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G (2005) **The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period.** *Early Human Development*; 81(4): 387–392
- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R (1979) **The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells.** *J Pediatr.*; 95(1): 89-98
- Martinelli P, Sarno L, Maruotti GM, Paludetto R (2012) **Chorioamnionitis and prematurity: a critical review.** *J Matern Fetal Neonatal Med.*; 4: 29-31
- Marrocchella S, Sestilli V, Indraccolo U, de Rosario F, Castellana L, Masticci AL, Calo A, Magaldi R, Del Bianco A, Greco P, Matteo M (2014) **Late preterm births: a retrospective analysis of the morbidity risk stratified for gestational age.** *Springer-plus.*; 3: 114
- Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH (1998) **Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 80(2): 183–189
- Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, Gross U (1999) **Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 85(2):151-8
- Matoba N, Yu Y, Mestan K, Pearson C, Ortiz K, Porta N et al (2009) **Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age.** *Pediatrics*; 123: 1320–1328
- McHugh TM, Viele MK, Chase ES, Recktenwald DJ (1997) **The sensitive detection and quantitation of antibody to HCV by using a microsphere-based immunoassay and flow cytometry.** *Cytometry*; 29(2): 106-12
- McIntire DD, Leveno KJ (2008) **Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term.** *Obstet Gynecol.*; 111: 35–41
- Medda E, Donati S, Spinelli A, Di Renzo GC (2003) **Genetic amniocentesis: a risk factor for preterm delivery?** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 110(2): 153–158
- Mehr S, Doyle LW (2000) **Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review.** *Pediatr Infect Dis J.*; 19: 879–8
- Menkin V (1944) **Chemical basis of fever.** *Science*; 100: 337- 338

- Menten P, Wuyts A, Van Damme J (2002) **Macrophage inflammatory protein-1**. Cytokine Growth Factor Rev.; 13(6): 455-81
- Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P (2005) **Foetomaternal erythrocyte incompatibilities: from immunohaematologic surveillance of pregnant women to haemolytic disease of the newborn**. Transfus Clin Biol.; 12(1): 45-55
- Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, Garcia I, Kapanci Y, Whitsett JA, Piguet PF, Vassalli P (1995) **Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis**. J Clin Invest.; 96(1): 250-9
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A (2001) **Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor**. Annu Rev Immunol.; 19: 683-765
- Moore TR (2002) **A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy**. Am J Obstet Gynecol.; 186: 641-650
- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA (1989) **Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study**. Obstet Gynecol.; 73: 721-726
- Morales WJ, Washington SR 3rd, Lazar AJ (1987) **The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation**. J Perinatol. Spring; 7(2): 105-10
- Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C (1996) **Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units**. Eur J Pediatr.; 155(4): 315-22
- Multimetrix-Handbuch, **Multiplexe Analytik mit Bead-basierten Assays**:
www.multimetrix.com
- Murphy K, Weiner J (2012) **Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis**. Pediatr Infect Dis J.; 31(1): 16-9
- Nesin M, Cunningham-Rundles S (2000) **Cytokines and Neonates**. Amer J Perinatol.; 17(8): 393-404
- Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR, Lum K, Sundaram R, Andrews W, Zhang J (2010) **Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth**. Am J Epidemiol.; 171(8): 859-67
- Neville LF, Mathiak G, Bagasra O (1997) **The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-Chemokine superfamily**. Cytokine Growth Factor Rev.; 8(3): 207-19
- Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF (2003) **Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections**. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.; 88: 209-13
- Ng PC (2004) **Diagnostic markers of infection in neonates**. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.; 89(3): 229-35

- Ng PC, Ang IL, Chiu RW, Li K, Lam HS, Wong RP, Chui KM, Cheung HM, Ng EW, Fok TF, et al. (2010) **Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants.** *J Clin Invest.*; 120: 2989–3000
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967) **Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia.** *N Engl J Med.*; 276: 357–368
- Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW (1990) **Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia.** *N Engl J Med.*; 323: 1793–1799
- O'Brodovich HM, Mellins RB (1985) **Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury.** *Am Rev Respir Dis*; 132(3): 694-709
- Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Vefring H, Austgulen R (2001) **Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia: a prospective study in Norway.** *Obstet Gynecol.*; 98(2): 289-94
- Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y, Mizuno M, Kagawa K, Kashima K (1996) **Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C.** *J. Hepatol.*; 25: 283–291
- Oliver KG¹, Kettman JR, Fulton RJ (1998) **Multiplexed analysis of human cytokines by use of the FlowMetrix system.** *Clin Chem.* (1998); 44(9): 2057-60
- Oppenheim JJ (2001) **Cytokines: past, present, and future.** *Int J Hematol.*; 74(1): 3-8
- Orlikowsky T W, Neunhoeffler F, Goelz R, et al (2004) **Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection.** *Pediatr Res.*; 56: 804–809
- Pacora P¹, Romero R, Maymon E, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, Yoon BH (2000) **Participation of the novel cytokine interleukin 18 in the host response to intra-amniotic infection.** *Am J Obstet Gynecol.*; 183(5): 1138-43
- Pajkrt D, van der Poll T, Levi M, Cutler DL, Affrime MB, van den Ende A, ten Cate JW, van Deventer SJ (1997) **Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia.** *Blood.*; 89(8): 2701-5
- Parker SE, Werler MM (2014) **Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations.** *Semin Perinatol.*; 38(3): 133-8
- Paulus W, Schröder JM (eds) (2012) **Pathologie, Neuropathologie.** Springer, Berlin Heidelberg; ISBN 978-3-642-02324-8; 5: 97-116
- Pinés Corrales PJ, Aragón Valera C, Sanchón Rodríguez R, Ugidos de la Varga L (2005) **Interferon-alpha and development of type 1 diabetes.** *Med Clin (Barc).*; 125(7): 278-9
- Pickerd N, Kotecha S (2009) **Pathophysiology of respiratory distress syndrome.** *Paediatrics and Child Health*; 19(4): 153–157

- Pickler R, Brown L, McGrath J, Lyon D, Rattican D, Cheng CY, Howland L, Jallo N (2010) **Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II--associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants.** *Biol Res Nurs.*; 11(4): 377-86
- Pomberger G, Hallwirth U, Strohmer H, Spittler A, Wald M, Zaknun D (2002) **Decreased phagocytic capacity of cord blood monocytes in second- and third-born multiplets.** *Biol Neonate.* 2002; 82(1): 29-33
- Prabhakar U, Eirikis E, Davis HM (2002) **Simultaneous quantification of proinflammatory cytokines in human plasma using the LabMAP assay.** *J Immunol Methods.*; 260(1-2): 207-18
- Procianoy RS, Silveira RC (2004) **The role of sample collection timing on interleukin--6 levels in early-onset neonatal sepsis.** *J Pediatr*;80(5):407-10
- quizlet.com/8362882/tb-grundlagen-klinische-chemie-labordiagnostik-der-entzundung-flash-cards
- Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W (2005) **Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes.** *Am J Obstet Gynecol*; 192: 1162–1166
- Rath W (1999) **Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.** *Gynäkologe*; 32: 432–42
- Reister F, Heyl W, Kaufmann P, et al. (1998) **Die gestörte Trophoblastinvasion bei Präeklampsie – eine Übersicht über neue Erkenntnisse zur Ätiologie.** *Geburtshilfe Frauenheilkd.*; 58: 625–31
- Roberts D, Dalziel S (2006) **Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.** *Cochrane Database Syst Rev*, 3 CD004454
- Rode L, Klein K, Larsen H, Holmskov A, Andreasen KR, Uldbjerg N, Ramb J, Bødker B, Skibsted L, Sperling L, Hinterberger S, Krebs L, Zingenberg H, Weiss EC, Strobl I, Laursen L, Christensen JT, Skogstrand K, Hougaard DM, Krampfl-Bettelheim E, Rosthøj S, Vogel I, Tabor A (2012) **Cytokines and the risk of preterm delivery in twin pregnancies.** *Obstet Gynecol.*; 120(1): 60-8
- Rodríguez Cervilla J, Fraga JM, García Riestra C, Fernández Lorenzo JR, Martínez Soto I (1998) **Neonatal sepsis: epidemiologic indicators and relation to birth weight and length of hospitalization time.** *An Esp Pediatr.*; 48(4): 401-8
- Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ (2002) **Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age.** *Hum Pathol.*; 33 (3): 335– 340
- Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G(1995) **Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease.** *J Pediatr.*; 126: 605– 610
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M (2006) **The preterm parturition syndrome.** *BJOG*; 113(3): 17-42

- Romero R, Dey SK, Fisher SJ (2014) **Preterm labor: one syndrome, many causes.** *Science*; 345(6198): 760-5
- Roos u. a.(eds), **Checkliste Neonatologie** (ISBN 9783131250537) c 2008 Georg Thieme Verlag KG; 10: 212
- Rose-John S (2003) **Zytokine kommen in die Jahre.** *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -Gesundheitsschutz*; 46: 170–171
- Ruddle NH, Waksman BH (1967)**Cytotoxic effect of lymphocyte-antigeninteraction in delayed hypersensitivity.** *Science*; 157: 1060-1062
- Saling E, Schneider D (1967) **Biochemical supervision of the foetus during labour.** *J Obstet Gynaecol Br Commonw.*; 74(6): 799-811
- Sato K, Kawasaki H, Nagayama H, Enomoto M, Morimoto C, Tadokoro K, Juji T, Takahashi T, (2001) **Chemokine receptor expressions and responsiveness of cord blood T cells.** *J. Immunol.*; 166: 1659-1666
- Schall TJ, Bacon K, Camp RD, Kaspari JW, Goeddel DV (1993) **Human macrophage inflammatory protein alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokines attract distinct populations of lymphocytes.** *JEM Home*; 177 (6): 1821-26
- Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD (2008) **Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited.** *J Perinatol.*; 28: 275–8
- Schrag S, Schuchat A (2005) **Prevention of neonatal sepsis.** *Clin Perinatol.*; 32(3): 601-15
- Schultz C, Temming P, Bucsky P, Gopel W, Strunk T, Hartel C (2004) **Immature anti-inflammatory response in neonates.** *Clin Exp Immunol.*; 135: 130–136
- Shah BA , Padbury JF (2014) **Neonatal sepsis. An old problem with new insights.** *Virulence*; 5(1): 170–178
- Sharma R, Hudak ML (2003) **A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future.** *Clin Perinatol.*; 40(1): 27-51
- Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW, et al (2005) **Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants.** *Early Hum Dev.*; 81(11): 909–916
- Singh B, Merchant P, Walker CR, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F (1996) **Interleukin-6 expression in cord blood of patients with clinical chorioamnionitis.** *Pediatr Res.*; 39(6): 976-9
- Skogstrand K, Ekelund CK, Thorsen P, Vogel I, Jacobsson B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM (2008) **Effects of blood sample handling procedures on measurable inflammatory markers in plasma, serum and dried blood spot samples.** *J Immunol Methods.*; 336(1): 78-84
- Slattery MM, Morrison JJ (2002) **Preterm delivery.** *Lancet*; 360(9344): 1489–1497
- Smith GC, Pell JP, Dobbie R (2003) **Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study,** *BMJ*; 327: 313

- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR (2001) **Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey.** J Pediatr.; 139(6): 821-7
- Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B (2010) **Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes.** Am J Perinatol.; 27(8): 631-40
- Sorokin Y, Romero R, Mele L, Iams JD, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B (2014) **Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long-term neurodevelopmental outcomes.** Am J Perinatol.; 31(8): 717-26
- Speer CP, Groneck P (1993) **Interleukin-8 in pulmonary effluent fluid of preterm infants.** J Pediatr.; 123(5): 839-40
- Speer CP (1999) **Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease.** Eur J Pediatr.; 158(1): 18-22
- Sperling RS, Newton E, Gibbs RS (1988) **Intraamniotic infection in low-birthweight infants.** J Infect Dis.; 157: 113-117
- Steinborn A, Sohn C, Sayehli C, Niederhut A, Schmitt E, Kaufmann M (2001) **Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation.** Clin Immunol.; 100(3): 305-13
- Stewart TA (2003) **Neutralizing interferon alpha as a therapeutic approach to autoimmune diseases.** Cytokine Growth Factor Rev.; 14(2): 139-54
- Stojewska M, Wąsek-Buko M, Jakub B, Wiśniewska-Ulfig D, Goleniowska-Król A, Szymańska A, Godula-Stuglik U (2016) **Evaluation of serum chemokine RANTES concentration as a biomarker in the diagnosis of early-onset severe infections in neonates.** Postepy Hig Med Dosw (Online); 6(70): 272-9
- Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al (2005) **Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: The predominance of gramnegative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, 2002-2003.** Pediatr Infect Dis J.; 24: 635-639
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al (2011) **Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues.** Pediatrics; 127: 817-826
- Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, Li FY, Ehrenkranz R, Rinder HM, Bhandari V (2012) **Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis.** Pediatr Infect Dis J.; 31(7): 777-81

- Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, Charles A, Burgner D (2012) **Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants.** *Pediatrics.*; 129(1): 134–41
- Takahashi N, Uehara R, Kobayashi M, Yada Y, Koike Y, Kawamata R, Odaka J, Honma Y, Momoi MY (2010) **Cytokine profiles of seventeen cytokines, growth factors and chemokines in cord blood and its relation to perinatal clinical findings.** *Cytokine.*; 49(3): 331-337
- Terry TL (1942) **Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens.** *Am J Ophthalmol.*; 25: 203–204
- Thomas W, Speer CP (2005) **Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie.** *Monatsschrift Kinderheilkd.*; 153: 211–219
- Thompson AW, Lotze MT (eds) **The Cytokine Handbook.** Elsevier Science, ISBN 1-12-689663-1; 1(1): 13
- Tita AT, Andrews WW (2010) **Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis.** *Clin Perinatol.*; 37: 339–354
- Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioglu E (2010) **Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia.** *J Matern Fetal Neonatal Med.*; 23(8): 880-6
- Treviño-Garza C, Villarreal-Martínez L, Estrada-Zúñiga CM, Leal-Treviño M, Rodríguez-Balderrama I, Nieto-Sanjuanero A, Cárdenas-Del Castillo B, Montes-Tapia FF, de la O-Cavazos M (2016) **Leptin, IL-6 and TNF- α levels in umbilical cord blood of healthy term newborns in relation to mode of delivery.** *J Obstet Gynaecol.*; 1-3; DOI:10.3109/01443615.2016.1148128
- Tutdibi E, Hunecke A, Lindner U, Monz D, Gortner L (2012) **Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor.** *J Perinat Med.*; 40(5): 527-32
- Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P (2009) **Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age.** *Pediatrics.*; 124: 251-7
- Vanden Eijnden S, Goriely S, De Wit D, Goldman M, Willems F (2006) **Preferential production of the IL-12(p40)/IL-23(p19) heterodimer by dendritic cells from human newborns.** *Eur J Immunol.*; 36(1): 21-6
- van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M (1998) **Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients.** *Lancet.*; 351: 950–953
- Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A (2000) **Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network.** *Pediatrics.*; 105(6): 1194-201

- Veit M (2011) **Zytokinprofile bei Neugeborenen mit schweren Atemstörungen.** Diss.; 2(3): 30
- Vignali DA (2000) **Multiplexed particle-based flow cytometric assays.** J Immunol Methods, 243(1-2): 243-55
- Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD (2004) **Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants.** Pediatr Res.; 55(6): 1009-17
- Volk HD, Thomas L (ed) (2005) **Zytokine und Zytokinrezeptoren. In Labor und Diagnose.** TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main: 1039-1051
- Volkmar HJH (2012) **Prä- & Perinatale Schäden.** Pathologie; 5: 103-105
- Volpe JJ, MD (1998) **Neurologic Outcome of Prematurity.** Arch Neurol.; 55(3): 297-300
- Volpe JJ (2003) **Cerebral White Matter Injury of the Premature Infant—More Common Than You Think.** Pediatrics; 112(1): 176-180
- Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharroch D, et al. (2003) **IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA ; 100: 2645–50
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP et al (2004) **Clinical outcomes of near-term infants.** Pediatrics ; 114: 372–6
- Watari K, Asano S, Shirafuji N, Kodo H, Ozawa K, Takaku F, Kamachi S (1989) **Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay.** Blood; 73(1): 117-22
- Watchko JF (2006) **Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant.** Clin Perinatol.; 33: 839–52
- Waksman BH (1978) **Modulation of immunity by soluble mediators.** Pharmacol Ther A.; 2: 623-672
- Wauer RR, Schmalisch G, Rogalski M (1996) **Therapy of Neonatal Respiratory Distress Syndrome (nRDS) by Alveofact® - results of a Prospective Observational Study.** Klin Padiatr; 208(6): 355-365
- Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, Benitz W, Modler S, Herzenberg LA, Herzenberg LA (1998) **Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection.** J Pediatr.; 132: 445–51
- Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M (2004) **Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome.** Semin Fetal Neonatal Med.; 9(6): 429-35
- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al (2011) **The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008.** Pediatr Infect Dis J.; 30: 937-941

- Whicher J, Bienvenu J, Monneret G (2001) **Procalcitonin as an acute phase marker**. Ann Clin Biochem.; 38(Pt 5): 483-93
- WHO, 2009
- Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD (1999) **Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression**. J Mol Med (Berl.); 77(11): 769-80
- Wolff F (1997) **Prävention der Frühgeburt**. Der Gynäkologe; 30: 726-736
- Wynn JL (2016) **Defining neonatal sepsis**. Curr Opin Pediatr.; 28(2): 135-40
- Yang S, Lim YP, Zhou M, Salvemini P, Schwinn H, Josic D, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P (2002) **Administration of human inter-alpha-inhibitors maintains hemodynamic stability and improves survival during sepsis**. Crit Care Med.; 30: 617-22
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK (2000) **The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis**. Am J Obstet Gynecol.; 183(5): 1124-9
- Yoshimura T, Kurita C, Nagao T, Usami E, Nakao T, Watanabe S, Kobayashi J, Yamazaki F, Tanaka H, Inagaki N, Nagai H (1997) **Inhibition of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta production by beta-adrenoceptor agonists from lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells**. Pharmacology; 54(3): 144-52
- Yoshimura T (2000) **Modulation of cytokine production from human mononuclear cells by several agents**. Yakugaku Zasshi.; 120(12): 1277-90
- Yüce O, Biçer OS, Kavuncuoğlu S, Ozelgün B, Ongüt C. Minerva Pediatr. (2014) **Prematurity, infection, mortality, morbidity and interleukins: the reason or the result of preterm labor**; 66(6): 563-70
- Zhang W, Wang L, Zhao Y, Kang J (2000) **Changes in cytokine (IL-8, IL-6 and TNF-alpha) levels in the amniotic fluid and maternal serum in patients with premature rupture of the membranes**. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei); 63(4): 311-5

Publikationen

Lindner U, Tutdibi E, Binot S, Monz D, Hilgendorff A, Gortner L (2013) **Levels of cytokines in umbilical cord blood in small for gestational age preterm infants.** *Klin Padiatr.*;2 25(2): 70-4

Kongressbeitrag

U Lindner, E Tutdibi, S Binot, EM Zang, D Monz, L Gortner (2010) **Zytokin-Profil im Nabelschnurblut von Frühgeborenen**. *Klin Padiatr* 2010; 222 (- *GNPI_PO_98 DOI: 10.1055/s-0030-1261566*)

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitwirkenden und allen Personen, die mich beim und während des Entstehens dieser Arbeit unterstützt haben!

Namentlich möchte ich an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. L. Gortner für sein Vertrauen zur Überlassung des Themas dieser Arbeit und die stets motivierenden Worte diesbezüglich danken. Durch Ihre stete Unterstützung und Motivation haben Sie wesentlich zu ihrer Fertigstellung beigetragen, auch wenn es aufgrund meiner vielfältigen, vor allem familiären Verpflichtungen etwas länger gedauert hat!

Besonders hervorheben möchte ich die nahezu unerschöpfliche bewundernswerte Unterstützung durch Herrn Prof. Gortner bereits nach Übergabe der Institutsleitung an Herrn Prof. Dr. med. M. Zemlin!

Ein größtes Dankeschön meinerseits gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Zemlin, der zu einem unerwarteten und in seiner schicksalhaftigkeit zutiefst bewegenden Wendepunkt der Verantwortlichkeiten ein verlässlicher Ansprechpartner wurde.

Größter Dank gilt außerdem meiner Betreuerin Frau Dr. med. Ulrike Lindner, die stets ein offenes Ohr hatte, sich trotz des Stresses im Klinikalltag um alle meine Anliegen gekümmert hat und eine große Hilfe in den Belangen dieser Arbeit war!

Eine sehr große Hilfe war mir auch Herr PD Dr. med. Erol Tutdibi, der mich durch sein Engagement und großes Interesse bzgl. aller Bestandteile dieser Arbeit in meinem Vorhaben ebenfalls sehr hilfreich unterstützt hat!

Ich danke außerdem ganz besonders herzlich der ehemaligen Labormitarbeiterin Frau Sigrid Ströhlein für die sehr hilfreiche Anleitung beim Sammeln, Archivieren, Lagern und Bearbeiten des Probenmaterials und ihre stets freundliche zuvorkommende Art; außerdem dem ehemaligen Labormitarbeiter Herrn Dr. rer. nat. Dominik Monz für seine Expertise und hilfreiche Anleitung bei der Probenanalyse und der Erarbeitung deren Methodik.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Hebammen und Hebammenschülerinnen der Universitätsfrauenklinik Homburg für die engagierte Unterstützung und Informationsweitergabe bei der Sammlung der Blutproben in OP und Kreissaal und deren ehemaligen Chef Herrn Prof. Dr. med. Schmidt, sowie seinen Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Solomayer, die die Proben-sammlung durch ihre Zustimmung maßgeblich gefördert haben.

Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Monika Fowler und ihrer Kollegin (Archiv der Kinderklinik) und Frau Scheidhauer (Archiv der Frauenklinik) für ihre Unterstützung bei der Suche

von Patientenakten, sowie an Frau Xin und insbesondere Herrn Jakob Schöpe (Medizinische Statistik) für die Zeit, Nerven und Geduld, die sie mir im Rahmen der statistischen Beratung entgegenbrachten.

Danken möchte ich auch den Mitarbeiterinnen der FlexiMedKids Sandra Nowak und Lisa Werner für die liebevolle, engagierte Betreuung meiner Kinder, damit ich mich auch zu Zeiten mit Betreuungsengpass weiter mit dieser Arbeit beschäftigen konnte, ebenso den Erzieherinnen der Tagesstätte St. Fronlaichnam und später des Waldorfkindergartens und der Krippe in Bexbach für die wundervolle Betreuung meiner Kinder während meiner Abwesenheit.

Sehr dankbar bin ich auch meinem ehemaligen Chef, Herrn Dr. med. Konrad, sowie dem gesamten Team an der Marienhausklinik St. Josef, Kohlhof, die mir alle durch großes Engagement und enges Zusammenrücken den notwendigen zeitlichen Freiraum zur Fertigstellung dieser Arbeit geschaffen haben.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie: Meinen Ehemann Zaid Binot, der mir stets in allen Alltagsangelegenheiten den nötigen Freiraum geschaffen, den Rücken frei gehalten und mich unterstützt und motiviert hat, wo er nur konnte; unsere gemeinsamen Kinder, die mir auch manchmal lange Betreuungstage niemals übel genommen und meinen Eltern, die einen wesentlichen Beitrag zu unserer Vereinbarkeit von Kindern, Studium und später Beruf, sowie Doktorarbeit geleistet haben!

Vielen Dank Ihnen / Euch allen!

ANHANG

Tabellen aus Kapitel 3 Ergebnisse

Tabelle 23: Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 1

	Mittelwert	Median	Varianz	Minimum	Maximum	Standardabweichung	IQR
Geburtsgewicht (in Gramm)	2333,84	2300,00	17745,27	1190	3570	421,253	2607,50 – 2086,25
Gestationsalter (in SSW)	35,00	34,67	1,539	32,00	36,90	1,241	36,14 – 34,28
APGAR nach 1 Minute	7,5	8	2,826	1	10	1,681	9 – 7
APGAR nach 5 Minuten	8,9	9	1,377	4	10	1,173	10 – 8
Nabel-pH-Wert	7,304	7,319	0,004	7,009	7,411	0,064	7,350 – 7,269

Tabelle 24: Klinische Daten des Patientenkollektivs in der Übersicht 2

	Anzahl (n)	Prozent* %		Anzahl (n)	Prozent* %
männlich	52	55,3	weiblich	42	44,7
Mehrling	48	51,1	Einling	46	48,9
Sectio	76	80,9	Spontan	18	19,1
SIE (Praeekl./HELLP)	20	21,3	keine	74	78,7
Vorz. BS	30	31,9	kein	64	68,1
Tokolyse	39	41,5	keine	55	58,5
LR	70	74,5	keine	24	25,5
V.a. AIS	52	55,3	kein	42	44,7
CA	3	3,2	keine	88	93,6
SGA (IUGR)	9 (4)	9,6 (4,3)	AGA	85	90,4

*stellenweise Kumulation auf 100% nicht möglich, da einzelne Angaben im Gesamtkollektiv fehlend

Tabelle 25: Klinische Daten im Gruppenvergleich

Merkmal	Kontrollgruppe n=71		V.a. Sepsis n=15				Manifeste Sepsis n=8					
	Kennzahlen		Kennzahlen		Testergebnisse		Kennzahlen		Testergebnisse			
					p ^a	p-adjust ^b	p ^c			p ^a	p-adjust ^b	p ^c
Geburtsgewicht (in Gramm)	2305 (2642,50 – 2086,25); 2366(422) 177638,946 (1190; 3570)		2275 (2617,50 – 1861,25); 2263 (488) 238259,896 (1240; 2960)		0,783			2350 (2438,75 – 2132,50); 2227 (315) 99033,902 (1390; 2560)		0,481		
Gestationsalter (in Wochen)	35+5 (36+2 – 34+5); 34+6 (1,131) 1,279 (32+1; 36+6)		34+3 (35+2 – 34+1); 34+2 (0,931) 0,867 (33+0; 36+1)		0,006		0,016*	33+2 (35+1 – 32+0); 33+3 (1,379) 1,902 (32+0; 36+1)		0,0001		0,002*
APGAR nach 1 min post partum	8,000 (9,000-7,000); 7,670 (1,554) 2,414 (3; 9)		7,000 (9,000-6,000); 6,930 (2,282) 5,210 (1; 9)		0,213		0,243	7,500 (9,000-6,000); 7,330 (1,557) 2,424 (5; 9)		0,444		0,587
APGAR nach 5 min post partum	9,000 (10,000 – 8,000); 9,030 (1,107) 1,226 (6; 10)		8,500 (9,750 – 8,000); 8,440 (1,504) 2,263 (4; 10)		0,106		0,046*	9,000 (9,000 – 8,000); 8,670 (0,985) 0,970 (7; 10)		0,161		0,329
Nabel-pH- Wert <5min. post partum	7,319 (7,355 – 7,269); 7,306 (0,063) 0,004 (7,009; 7,410)		7,308 (7,345 – 7,248); 7,292 (0,078) 0,006 (7,098; 7,376)		0,650			7,320 (7,349 – 7,263); 7,309 (0,570) 0,003 (7,22; 7,411)		0,898		
Max. CRP- Wert <72h post partum (in mg/dl)	1,4 (3,300 – 0,800); 2,213 (1,828) 3,342 (1,000; 7,000)		1,200 (3,100 – 0,675); 2,990 (4,524) 20,468 (1,000; 15,000)		0,686			16,900 (37,700 – 8,300); 22,063 (16,364) 267,793 (1,000; 46,000)		<0,0001		<0,0008*
Max. IT-Ratio <72h post partum	0,07 (0,083 – 0,040); 0,658 (0,373) 0,001 (0,019; 0,1622) (n=19)		0,07 (0,140 – 0,339); 0,092 (0,081) 0,006 (0,032; 0,2497) (n=15)		0,733			0,100 (0,179 – 0,080); 0,123 (0,067) 0,004 (0,0769; 0,238) (n=8)		0,190		0,760
Mütterlicher CRP-Wert < 24h prae partum (in mg/dl)	6,200 (11,400 – 3,350); 10,752 (13,385) 179,164 (0,800; 55,000) (n=60)		4,800 (6,200 – 2,300); 5,593 (4,763) 22,682 (1,200; 17,500)		0,209			8,300 (19,600 – 2,300); 10,727 (9,367) 87,734 (0,900; 29,400)		0,590		

Tabelle 26: Weitere maternale Variablen in der vergleichenden Übersicht

Merkmal	Kontrollgruppe n=71		V.a. Sepsis n=15					Manifeste Sepsis n=8		
	ja	nein	ja	nein	Testergebnisse			ja	Nein	Testergebnisse
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p ^a	p- adjust ^b	p ^c	n (%)	n (%)	p ^c
Tokolyse	27 (38,0)	44 (62,0)	6 (40,0)	9 (60,0)	0,960			6 (75,0)	2 (25,0)	0,063
Vorzeitiger Blasensprung	22 (31,0)	49 (69,1)	5 (33,3)	10 (66,7)	0,979			3 (37,5)	5 (62,5)	0,520
Vaginale pathogene Keimbeseid- lung < 1Woche prae partum	13 (18,3)	52 (73,2)	7 (46,7)	7 (46,7)	0,014	0,056		4 (50)	2 (25)	0,014*
Antibiotische The- rapie < 24h prae partum	40 (56,3)	30 (42,3)	9 (60,0)	6 (40,0)	0,955			6 (75,0)	2 (25,0)	0,756
Verdacht auf AIS	34 (47,9)	37 (52,1)	12 (80,0)	3 (20,0)			0,026*	6 (75,0)	2 (25,0)	0,024*
Präeklampsie/ HELLP	14 (19,7)	57 (80,3)	4 (26,7)	11 (73,3)			0,508	2 (25,0)	6 (75,0)	1,0
Diabetes	5 (7,0)	66 (93,0)	2 (13,3)	13 (86,7)			0,624	2 (25,0)	6 (75,0)	0,299

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test

b: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

c: Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n=<5

* signifikant für p^c/ p adjust <0,05

Tabelle 27: Weitere kindliche Variablen in der vergleichenden Übersicht

Merkmal	Kontrollgruppe n=71		V.a. Sepsis n=15				Manifeste Sepsis n=8		
	ja	nein	ja	nein	Testergebnisse		ja	nein	Testergebnisse
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p ^a	p ^c	n (%)	n (%)	p ^c
Lungenreifung	53 (74,6)	18 (25,3)	11 (73,3)	4 (26,7)	0,75	1,000	6 (75,0)	2 (25,0)	0,500
Geschlecht männlich	36 (50,7)	35 (49,3)	9 (60,0)	6 (40,0)	0,415		7 (87,5)	1 (12,5)	0,059
Mehrling	39 (54,9)	32 (45,1)	6 (40,0)	9 (60,0)	0,232		3 (37,5)	5 (62,5)	0,539
SGA (vs. AGA)	7 (9,9)	64 (90,1)	2 (13,3)	13 (87,7)		0,653	0 (0)	8 (100)	0,587
Stress unter Geburt (pH < 7,20)	2 (2,8)	69 (97,2)	2 (13,3)	13 (87,7)		0,138	0 (0)	8 (100)	1,000
ANS	3 (4,2)	68 (95,8)	3 (20)	12 (80)		0,029*	6 (75,0)	2 (25,0)	0,000003*
Hyperbilirubinämie	19 (26,8)	52 (73,2)	3 (20)	12 (80)		1,000	7 (87,5)	1 (12,5)	0,000369*
Plazentahistol. CA	1 (1,4)	64 (98,6)	1 (6,7)	14 (93,3)		0,366	1 (12,5)	7 (87,5)	0,296

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n=<5

* signifikant für p^a/ p^c<0,05

Tabelle 28: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von SGA vs. AGA Frühgeborenen

Zytokin pg/ml	SGA/AGA	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	Eutroph	85	99,665	9,766	83,830	8107,833	90,043	119,175 – 33,410	0,658	
	Hypotroph	9	73,453	12,801	50,290	1474,923	38,404	110,430 – 45,185		
G-CSF	Eutroph	85	133,219	14,591	98,580	18096,489	134,523	134,120 – 71,240	0,005	0,055
	Hypotroph	9	66,852	13,284	52,470	1588,322	39,853	69,160 – 47,170		
IL10	Eutroph	85	14,836	4,877	7,540	2022,135	44,968	14,680 – 4,380	0,008	0,080
	Hypotroph	9	17,814	2,856	20,540	73,448	8,570	2,875 – 11,000		
IL1 α	Eutroph	85	220,530	21,114	175,490	37895,797	194,668	228,87 – 116,680	0,097	0,679
	Hypotroph	9	321,391	83,224	218,610	62337,413	249,674	489,020 – 167,470		
IL6	Eutroph	85	8,190	1,989	4,290	336,445	18,342	8,780 – 0,000	0,834	
	Hypotroph	9	4,291	1,535	4,050	21,211	4,605	7,940 – 0,000		
IL8	Eutroph	85	11,438	1,295	8,140	142,666	11,944	11,910 – 5,480	0,303	
	Hypotroph	9	13,604	3,320	10,990	99,234	9,961	21,180 – 6,110		
IP10	Eutroph	85	291,017	28,564	219,820	69352,775	263,349	294,940 – 153,550	0,329	
	Hypotroph	9	381,304	99,087	277,890	88364,385	297,261	604,115 – 161,685		
MCP1	Eutroph	85	567,834	27,296	545,680	63334,478	251,663	658,090 – 386,320	0,681	
	Hypotroph	9	553,881	60,217	596,790	32634,965	180,651	714,170 – 380,300		
MIP1 α	Eutroph	85	13,051	1,447	14,660	177,998	13,341	20,060 – 0,000	0,029	0,261
	Hypotroph	9	19,315	2,263	20,060	46,096	6,789	26,135 – 13,945		

Zytokin pg/ml	SGA/ GA	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
MIP1 β	Eutroph	85	56,657	2,737	50,180	636,843	25,235	63,540 – 39,280	0,063	0,504
	Hypotroph	9	65,613	6,174	59,990	343,089	18,522	86,685 – 53,465		
TNF α	Eutroph	85	8,973	0,283	8,600	6,826	2,612	10,140 – 7,410	0,940	
	Hypotroph	9	8,785	0,439	8,860	1,739	1,318	10,055 – 7,700		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse (Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 29: Zytokinwerte und deskriptive Statistik unterschiedlicher Gestationsalter (in SSW)

Zytokin pg/ml	Gesta- tions- alter	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	33.SSW	6	54,550	13,691	45,190	1124,796	33,537	71,170 – 28,010	0,537	
	34.SSW	10	82,677	14,165	76,635	2006,582	44,794	114,745 – 36,738		
	35.SSW	21	95,375	10,587	92,460	2353,787	48,515	130,795 – 56,530		
	36.SSW	24	132,360	29,246	84,900	20528,742	143,278	119,350 – 42,910		
	37.SSW	33	84,818	10,099	73,300	3365,804	58,015	131,025 – 29,270		
G-CSF	33.SSW	6	304,650	107,332	201,640	69122,028	262,910	406,290 – 105,540	0,008	0,080
	34.SSW	10	83,586	18,599	62,125	3459,557	58,818	148,540 – 42,613		
	35.SSW	21	112,431	13,045	91,500	3573,812	59,781	163,130 – 52,470		
	36.SSW	24	98,933	13,851	85,715	4604,889	67,859	98,620 – 54,570		
	37.SSW	33	137,154	27,170	103,220	24361,075	156,080	129,170 – 81,820		

Zytokin pg/ml	Gesta- tions- alter	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IL10	33.SSW	6	14,738	3,732	11,935	83,609	9,143	16,810 – 7,540	0,526	
	34.SSW	10	7,657	1,963	6,230	38,567	6,210	12,305 – 0,823		
	35.SSW	21	9,730	1,868	5,650	73,343	8,564	14,680 – 3,650		
	36.SSW	24	12,264	1,700	9,840	69,407	8,331	17,430 – 4,930		
	37.SSW	33	22,962	12,435	8,720	5103,051	71,435	17,870 – 4,380		
IL1 α	33.SSW	6	176,873	13,155	186,305	1038,371	32,223	205,930 – 136,830	0,894	
	34.SSW	10	190,757	36,327	176,195	13196,781	114,877	243,228 – 86,325		
	35.SSW	21	223,030	39,215	185,470	32294,439	179,706	231,650 – 107,910		
	36.SSW	24	299,899	58,449	177,685	81992,852	286,343	344,530 – 122,310		
	37.SSW	33	205,684	29,818	170,870	29341,389	171,293	218,610 – 112,820		
IL6	33.SSW	6	12,775	4,016	10,450	96,785	9,837	22,580 – 4,560	0,225	
	34.SSW	10	5,803	2,721	4,130	74,052	8,605	8,308 – 0,000		
	35.SSW	21	7,391	2,161	5,610	98,112	9,905	9,270 – 0,000		
	36.SSW	24	4,881	1,231	4,090	36,400	6,033	6,310 – 0,000		
	37.SSW	33	9,930	4,773	3,710	751,840	27,419	6,340 – 0,000		
IL8	33.SSW	6	17,930	4,674	12,470	131,102	11,449	27,420 – 9,400	0,005	0,055
	34.SSW	10	15,410	6,693	10,090	448,094	21,168	13,458 – 6,828		
	35.SSW	21	12,048	1,660	8,980	57,895	7,608	13,650 – 7,930		
	36.SSW	24	10,923	2,414	7,055	139,918	11,828	12,900 – 5,530		
	37.SSW	33	9,631	1,747	6,360	100,724	10,036	9,940 – 4,400		

Zytokin pg/ml	Gesta- tions- alter	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IP10	33.SSW	6	211,385	14,212	217,265	1211,921	34,812	219,870 – 161,800	0,848	
	34.SSW	10	236,440	38,517	215,975	14835,670	121,801	332,290 – 128,743		
	35.SSW	21	289,304	46,776	244,400	45948,727	214,356	304,870 – 145,540		
	36.SSW	24	405,585	83,978	235,450	169256,508	411,407	428,290 – 156,710		
	37.SSW	33	264,425	34,380	213,850	39006,568	197,500	292,260 – 153,550		
MCP1	33.SSW	6	511,440	48,393	520,670	14051,667	118,539	621,480 – 380,090	0,189	
	34.SSW	10	566,875	58,199	599,240	33871,808	184,042	709,760 – 494,920		
	35.SSW	21	634,721	74,080	546,010	115247,711	339,481	796,240 – 405,850		
	36.SSW	24	607,667	44,456	595,820	47434,074	217,793	719,020 – 468,770		
	37.SSW	33	503,037	37,966	457,300	47568,935	218,103	603,120 – 288,290		
MIP1 α	33.SSW	6	19,235	4,013	21,540	96,668	9,831	25,298 – 15,045	0,144	
	34.SSW	10	9,872	3,734	4,260	139,447	11,808	21,685 – 0,000		
	35.SSW	21	17,626	2,870	16,530	173,093	13,156	26,580 – 6,390		
	36.SSW	24	13,748	3,138	14,765	236,380	15,374	16,398 – 0,000		
	37.SSW	33	11,181	1,979	11,360	129,366	11,373	16,530 – 0,000		
MIP1 β	33.SSW	6	61,000	7,916	55,760	375,981	19,390	78,540 – 39,670	0,731	
	34.SSW	10	55,080	5,716	52,110	326,809	18,077	71,815 – 36,990		
	35.SSW	21	60,022	6,466	51,970	878,008	29,631	79,410 – 38,850		
	36.SSW	24	62,526	5,816	51,965	812,058	28,496	73,370 – 41,960		
	37.SSW	33	52,378	3,653	48,380	440,494	20,987	59,990 – 39,280		

Zytokin pg/ml	Gesta- tions- alter	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
TNF α	33.SSW	6	9,293	0,516	9,345	1,602	1,265	9,970 – 7,540	0,092	0,828
	34.SSW	10	8,156	0,613	8,185	3,758	1,938	10,850 – 7,520		
	35.SSW	21	8,576	0,523	8,630	5,758	2,399	10,400 – 6,670		
	36.SSW	24	10,413	0,705	9,075	11,937	3,454	10,570 – 8,320		
	37.SSW	33	8,317	0,277	8,250	2,547	1,595	9,400 – 7,080		

b: Ergebnisse Kruskal-Wallis-Test

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 30: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Spontangeburt, primärer Sectio und sekundärer Sectio im Vergleich

Zytokin pg/ml	Ge- burts- modus	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	spontan	18	116,967	34,268	84,155	21138,178	145,389	121,613 – 29,010	0,291	
	primSec	44	101,043	11,033	93,765	5356,167	73,185	125,790 – 46,370		
	sekSec	32	80,665	9,648	69,750	2979,099	54,581	115,315 – 31,320		
G-CSF	spontan	18	158,490	47,272	94,270	40224,964	200,561	149,305 – 68,450	0,427	
	primSec	44	104,536	11,349	87,780	5667,848	75,285	107,618 – 62,768		
	sekSec	32	139,777	24,508	107,255	19220,660	138,638	146,873 – 66,040		
IL10	spontan	18	8,278	1,482	6,540	39,558	6,289	9,543 – 4,628	0,041	0,410
	primSec	44	22,649	9,305	12,650	3810,369	61,728	20,408 – 5,128		
	sekSec	32	8,620	1,150	7,975	42,321	6,505	13,223 – 2,670		

Zytokin pg/ml	Geburts- modus	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IL1 α	spontan	18	297,348	76,065	159,350	104148,520	322,720	330,170 – 126,333	0,384	
	primSec	44	239,953	27,849	196,640	34127,245	184,735	252,655 – 120,713		
	sekSec	32	178,980	18,982	141,260	11530,467	107,380	210,680 – 110,990		
IL6	spontan	18	17,077	8,322	9,025	1246,650	35,307	13,315 – 5,118	0,008	0,088
	primSec	44	5,346	1,128	3,695	56,035	7,485	7,438 – 0,000		
	sekSec	32	6,004	1,749	3,650	97,897	9,894	6,085 – 0,000		
IL8	spontan	18	14,369	2,868	9,390	148,117	12,170	15,670 – 7,255	0,306	
	primSec	44	12,000	2,076	7,720	189,811	13,777	11,620 – 5,583		
	sekSec	32	9,625	1,371	8,515	60,209	7,759	12,400 – 4,573		
IP10	spontan	18	412,725	107,521	229,855	208096,373	456,175	453,963 – 168,195	0,191	
	primSec	44	301,699	32,050	257,005	45199,076	212,600	316,745 – 153,498		
	sekSec	32	233,260	27,428	193,275	24074,740	155,160	265,323 – 153,293		
MCP1	spontan	18	510,754	34,877	519,880	21896,279	147,973	614,343 – 427,498	0,652	
	primSec	44	584,080	33,995	568,405	50849,943	225,499	698,660 – 408,865		
	sekSec	32	573,678	54,558	530,705	95251,360	308,628	711,013 – 331,788		
MIP1 α	spontan	18	13,541	2,107	14,870	79,939	8,940	17,253 – 6,390	0,127	
	primSec	44	15,975	2,169	16,000	207,108	14,391	24,430 – 0,000		
	sekSec	32	10,518	2,205	8,520	155,591	12,473	20,410 – 0,000		
MIP1 β	spontan	18	67,353	7,290	60,465	956,803	30,932	82,573 – 49,373	0,086	0,774
	primSec	44	57,585	3,753	50,550	620,035	24,900	67,658 – 38,863		

Zytokin pg/ml	Ge- burts- modus	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	sekSec	32	51,883	3,361	48,735	361,531	19,013	59,078 – 39,708		
TNF α	spontan	18	8,907	0,590	8,580	6,271	2,504	9,698 – 7,288	0,856	
	primSec	44	9,151	0,439	8,905	8,488	2,913	10,335 – 7,510		
	sekSec	32	8,713	0,336	8,565	3,626	1,904	9,588 – 7,355		

b: Ergebnisse Kruskal-Wallis-Test

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 31: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit V.a. AIS vs. Kontrolle

Zytokin pg/ml	AIS	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	42	103,600	11,264	93,550	5329,115	73,000	130,110 – 47,530	0,031	0,279
	ja	52	91,950	13,408	69,980	9349,051	96,690	118,290 – 30,420		
G-CSF	nein	42	102,808	10,976	87,780	5060,433	71,136	122,933 – 69,735	0,612	
	ja	52	146,295	22,286	99,365	25828,267	160,711	164,668 – 54,628		
IL10	nein	42	11,390	1,271	8,840	67,937	8,242	17,870 – 4,935	0,331	
	ja	52	18,136	7,927	8,215	3268,164	57,167	14,680 – 3,743		
IL1 α	nein	42	191,611	16,277	158,730	11127,852	105,488	226,638 – 115,945	0,619	
	ja	52	261,344	34,712	177,960	62657,188	250,314	244,055 – 120,713		
IL6	nein	42	4,328	1,030	0,000	44,642	6,681	6,158 – 0,000	0,018	0,180
	ja	52	10,634	3,119	5,580	505,891	22,492	10,523 – 0,000		

Zytokin pg/ml	AIS	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IL8	nein	42	8,478	,974	6,805	39,895	6,316	9,993 – 5,063	0,010	0,110
	ja	52	14,204	1,982	9,035	204,284	14,292	13,938 – 6,940		
IP10	nein	42	253,722	22,372	221,085	21022,122	144,990	301,248 – 153,498	0,808	
	ja	52	336,766	45,856	219,845	109348,120	330,678	329,178 – 160,840		
MCP1	nein	42	596,064	33,373	591,665	46777,962	216,282	723,770 – 440,258	0,204	
	ja	52	542,617	36,836	507,290	70558,743	265,628	639,938 – 378,058		
MIP1 α	nein	42	16,924	2,317	16,000	225,533	15,017	21,678 – 6,390	0,069	0,552
	ja	52	11,008	1,450	11,590	109,410	10,459	19,740 – 0,000		
MIP1 β	nein	42	57,075	3,525	50,525	522,097	22,849	61,153 – 39,715	0,841	
	ja	52	57,870	3,657	52,145	695,522	26,372	70,728 – 38,803		
TNF α	nein	42	9,177	,454	8,770	8,665	2,943	10,120 – 7,550	0,787	
	ja	52	8,776	,293	8,580	4,483	2,117	10,098 – 7,395		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 32: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach praepartaler Tokolyse

Zytokin pg/ml	Toko- lyse	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	55	111,813	14,110	95,070	10950,782	104,645	135,285 – 36,325	0,133	
	ja	39	76,484	7,283	70,710	2069,094	45,487	95,583 – 40,385		
G-CSF	nein	55	105,554	10,268	87,780	5798,945	76,150	109,843 – 69,923	0,127	
	ja	39	156,919	28,399	98,620	31455,483	177,356	169,380 – 62,523		
IL10	nein	55	19,139	7,493	8,720	3088,118	55,570	18,138 – 4,750	0,329	
	ja	39	9,455	1,045	7,540	42,658	6,531	13,885 – 4,155		
IL1 α	nein	55	250,579	32,476	170,870	58011,479	240,855	246,468 – 122,073	0,902	
	ja	39	201,428	19,731	182,650	15183,912	123,223	233,650 – 106,633		
IL6	nein	55	6,407	1,268	3,710	88,544	9,409	6,923 – 0,000	0,201	
	ja	39	9,803	3,982	5,580	618,692	24,873	8,993 – 0,000		
IL8	nein	55	11,326	1,573	7,990	136,182	11,669	11,215 – 5,465	0,516	
	ja	39	12,096	1,917	9,090	143,386	11,974	12,955 – 6,183		
IP10	nein	55	330,156	42,699	219,870	100278,662	316,668	312,070 – 160,135	0,544	
	ja	39	256,656	26,751	219,820	27909,693	167,061	295,983 – 136,110		
MCP1	nein	55	527,074	27,287	509,380	40953,547	202,369	654,025 – 364,983	0,147	
	ja	39	622,095	46,214	571,780	83295,572	288,609	713,290 – 459,605		
MIP1 α	nein	55	13,390	1,768	14,870	171,975	13,113	19,248 – 0,000	0,550	
	ja	39	14,019	2,069	14,870	166,953	12,921	24,430 – 0,000		

Zytokin pg/ml	Tokolyse	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
MIP1 β	nein	55	57,042	3,519	50,180	681,161	26,099	64,163 – 39,253	0,474	
	ja	39	58,180	3,680	51,970	528,422	22,987	65,778 – 42,850		
TNF α	nein	55	9,154	0,396	8,600	8,650	2,941	10,150 – 7,435	0,850	
	ja	39	8,675	0,278	8,940	3,034	1,741	9,993 – 7,405		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 33: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach praepartaler (<24h) mütterlicher Antibiose

Zytokin pg/ml	M_Anti- biose	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	38	113,617	12,138	109,710	5598,599	74,823	139,675 – 58,220	0,007	0,070
	ja	55	85,529	12,624	59,220	8766,229	93,628	104,030 – 31,260		
G-CSF	nein	38	110,081	12,633	88,165	6065,276	77,879	121,675 – 71,405	0,824	
	ja	55	139,813	21,072	98,620	24421,889	156,275	139,353 – 60,770		
IL10	nein	38	11,966	1,499	8,000	85,452	9,244	18,940 – 4,750	0,442	
	ja	55	17,193	7,492	8,410	3087,180	55,562	13,885 – 4,230		
IL1 α	nein	38	170,705	12,295	158,735	5744,639	75,793	197,985 – 110,365	0,075	0,560
	ja	55	259,776	31,617	189,960	54982,305	234,483	256,590 – 129,460		
IL6	nein	38	4,007	1,088	,000	45,058	6,712	5,170 – 0,000	0,006	0,066
	ja	55	10,452	2,956	5,580	480,637	21,923	10,693 – 0,000		

Zytokin pg/ml	M_Anti- biose	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
IL8	nein	38	10,565	1,996	7,720	151,475	12,307	10,625 – 5,450	0,221	
	ja	55	12,403	1,549	8,280	132,131	11,494	13,698 – 5,830		
IP10	nein	38	226,426	18,164	206,480	12537,657	111,971	278,480 – 151,605	0,136	0,816
	ja	55	337,732	42,547	222,770	99568,013	315,544	342,490 – 161,480		
MCP1	nein	38	567,675	39,151	541,460	58246,700	241,343	655,265 – 373,785	0,757	
	ja	55	565,906	33,970	546,010	63470,580	251,933	690,658 – 407,703		
MIP1α	nein	38	12,603	1,724	14,870	113,020	10,631	18,903 – 0,000	0,816	
	ja	55	14,118	1,942	14,870	207,482	14,404	21,930 – 0,000		
MIP1β	nein	38	53,790	3,899	47,840	577,745	24,036	60,885 – 37,370	0,070	0,560
	ja	55	59,619	3,387	51,970	631,104	25,121	73,108 – 42,253		
TNFα	nein	38	8,373	0,343	8,280	4,486	2,118	9,850 – 6,725	0,042	0,378
	ja	55	9,359	0,366	8,950	7,403	2,720	10,165 – 7,865		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 34: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Lungenreifung

Zytokin pg/ml	Lun- genrei- fung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter- quartils- abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	24	116,545	27,274	78,750	17853,298	133,616	148,760 – 25,730	0,682	
	ja	70	90,507	7,555	83,825	3995,738	63,211	118,290 – 46,240		
G-CSF	nein	24	127,292	34,383	98,600	28373,864	168,445	126,935 – 62,128	0,728	

Zytokin pg/ml	Lun- genrei- fung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ja	70	126,718	13,771	88,165	13276,130	115,222	157,068 – 67,080		
IL10	nein	24	26,021	17,119	7,720	7033,444	83,865	9,895 – 3,998	0,388	
	ja	70	11,384	1,009	8,800	71,322	8,445	10,810 – 4,710		
IL1 α	nein	24	270,141	61,734	177,105	91467,652	302,436	242,345 – 113,150	0,849	
	ja	70	216,488	18,254	176,195	23326,551	152,730	230,488 – 123,235		
IL6	nein	24	12,424	6,522	3,480	1021,064	31,954	7,053 – 0,000	0,427	
	ja	70	6,237	0,952	4,445	63,566	7,972	8,780 – 0,000		
IL8	nein	24	9,560	2,116	6,315	107,555	10,370	9,700 – 4,303	0,008	0,088
	ja	70	12,360	1,453	8,975	147,857	12,159	13,065 – 6,515		
IP10	nein	24	356,538	82,356	231,975	162783,590	403,464	321,958 – 153,550	0,878	
	ja	70	280,161	23,863	219,820	39863,902	199,659	302,388 – 157,278		
MCP1	nein	24	493,759	43,113	482,355	44610,163	211,211	601,583 – 292,605	0,025	0,250
	ja	70	591,437	30,134	571,840	63568,241	252,127	703,140 – 423,333		
MIP1 α	nein	24	13,193	3,549	11,695	302,339	17,387	18,565 – 0,000	0,350	
	ja	70	13,808	1,340	14,870	125,788	11,215	20,760 – 0,000		
MIP1 β	nein	24	49,854	3,339	46,405	267,667	16,360	52,590 – 39,490	0,139	
	ja	70	60,141	3,180	52,895	707,895	26,606	69,993 – 39,093		
TNF α	nein	24	9,469	0,725	8,480	12,627	3,553	10,095 – 7,755	0,950	
	ja	70	8,779	0,244	8,900	4,184	2,045	10,120 – 7,278		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 35: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit Ausprägung einer Sepsis oder Sepsisverdacht

Zytokin pg/ml	Grup- penein- teilung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	Gesund	71	96,448	10,822	73,300	8316,725	91,196	120,960 – 40,433	0,351	
	mit sept. Vollbild	8	77,267	14,913	80,320	1779,390	42,182	115,120 – 31,018		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	111,110	21,569	92,460	6978,690	83,538	135,585 – 54,915		
G-CSF	Gesund	71	120,703	14,003	88,010	13923,428	117,997	132,780 – 67,080	0,144	
	mit sept. Vollbild	8	247,941	86,773	136,360	60237,601	245,433	362,725 – 89,213		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	91,456	12,644	85,320	2398,331	48,972	103,963 – 54,125		
IL10	Gesund	71	11,276	0,943	9,430	63,237	7,952	17,760 – 4,710	0,117	
	mit sept. Vollbild	8	8,352	3,485	5,145	97,198	9,858	8,778 – 0,000		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	36,932	27,330	7,680	11204,291	105,850	12,960 – 4,750		
IL1α	Gesund	71	199,622	15,129	156,540	16251,611	127,481	237,650 – 120,475	0,261	
	mit sept. Vollbild	8	215,991	60,278	177,015	29068,254	170,494	207,745 – 107,700		

Zytokin pg/ml	Grup- penein- teilung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	382,432	97,785	186,580	143430,283	378,721	451,108 – 141,020		
IL6	Gesund	71	6,959	2,258	4,050	362,239	19,032	6,908 – 0,000	0,037	0,370
	mit sept. Vollbild	8	13,765	3,799	10,725	115,516	10,747	25,288 – 4,238		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	8,702	3,118	4,290	145,888	12,078	8,858 – 0,000		
IL8	Gesund	71	10,599	1,429	7,930	145,096	12,045	10,085 – 5,315	0,018	0,198
	mit sept. Vollbild	8	14,633	4,412	13,490	155,759	12,480	24,063 – 6,383		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	15,003	2,440	10,990	89,342	9,452	20,948 – 7,478		
IP10	Gesund	71	261,934	20,522	214,710	29902,787	172,924	301,248 – 153,550	0,148	
	mit sept. Vollbild	8	274,247	83,433	209,910	55689,368	235,985	266,188 – 146,838		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	491,790	128,284	244,400	246853,003	496,843	630,608 – 195,843		
MCP1	Gesund	71	563,110	29,676	545,680	62527,808	250,055	684,418 – 367,113	0,577	
	mit sept. Vollbild	8	637,301	89,317	594,735	63821,249	252,628	695,058 – 447,535		

Zytokin pg/ml	Grup- penein- teilung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	P ^b	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	544,772	58,189	554,290	50790,358	225,367	594,068 – 379,750		
MIP1 α	Gesund	71	13,630	1,644	14,870	191,973	13,855	20,060 – 0,000	0,604	
	mit sept. Vollbild	8	15,752	3,761	18,030	113,189	10,639	23,925 – 3,718		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	12,630	2,543	14,660	97,035	9,850	20,760 – 0,000		
MIP1 β	Gesund	71	57,837	3,054	50,180	662,396	25,737	62,185 – 39,303	0,749	
	mit sept. Vollbild	8	51,072	3,381	52,325	91,472	9,564	61,970 – 39,055		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	59,422	6,722	58,920	677,876	26,036	72,658 – 42,480		
TNF α	Gesund	71	8,952	0,309	8,600	6,803	2,608	10,038 – 7,390	0,784	
	mit sept. Vollbild	8	8,691	0,547	8,280	2,402	1,549	10,780 – 7,633		
	ohne sept. Vollbild/ mind. ein Anzei- chen	15	9,110	0,667	9,000	6,690	2,586	10,275 – 7,433		

b: Ergebnisse Kruskal-Wallis-Test

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 36: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von weiblichen (Kontrollgruppe) und männlichen Frühgeborenen

Zytokin pg/ml	Geschlecht	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	weiblich	42	102,901	18,009	73,685	13622,836	116,716	111,593 – 21,913	0,429	
	männlich	52	92,514	7,198	84,015	2694,228	51,905	119,088 – 46,338		
G-CSF	weiblich	42	127,052	23,002	86,550	22223,672	149,076	120,125 – 68,150	0,768	
	männlich	52	126,713	15,745	95,965	12891,853	113,542	163,130 – 59,090		
IL10	weiblich	42	20,856	9,780	8,215	4017,574	63,384	17,340 – 4,730	0,419	
	männlich	52	10,490	1,115	8,605	64,749	8,0467	16,810 – 3,760		
IL1 α	weiblich	42	265,689	36,948	211,235	57338,571	239,454	256,310 – 130,070	0,052	0,520
	männlich	52	201,512	22,294	145,305	25846,259	160,767	205,930 – 114,140		
IL6	weiblich	42	10,783	3,829	5,390	615,872	24,816	9,215 – 0,000	0,450	
	männlich	52	5,421	,996	4,050	51,687	7,189	7,300 – 0,000		
IL8	weiblich	42	11,897	1,727	6,950	125,268	11,192	12,395 – 4,980	0,128	
	männlich	52	11,442	1,701	8,825	150,495	12,267	11,920 – 6,940		
IP10	weiblich	42	351,757	50,292	267,265	106232,038	325,932	342,370 – 163,665	0,046	0,506
	männlich	52	257,583	27,716	205,410	39947,446	199,868	268,810 – 152,520		
MCP1	weiblich	42	538,661	40,302	504,885	68218,537	261,186	602,360 – 378,585	0,052	0,520
	männlich	52	588,981	32,066	573,840	53470,000	231,235	710,890 – 439,600		
MIP1 α	weiblich	42	10,877	1,590	11,360	106,197	10,305	16,530 – 0,000	0,134	
	männlich	52	15,892	2,008	14,870	209,832	14,485	22,595 – 0,000		
MIP1 β	weiblich	42	59,004	3,991	52,325	669,240	25,869	65,500 – 39,520	0,701	

Zytokin pg/ml	Geschlecht	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	männlich	52	56,311	3,323	50,550	574,214	23,962	63,540 – 38,900		
TNF α	weiblich	42	9,157	,327	8,950	4,495	2,120	10,140 – 7,500	0,392	
	männlich	52	8,792	,388	8,425	7,848	2,801	9,970 – 7,190		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 37: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen, die ein ANS entwickelten

Zytokin pg/ml	ANS	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abweichung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	82	101,562	10,051	84,620	8284,818	91,020	128,828 – 44,458	0,099	0,990
	ja	12	67,041	10,625	70,560	1354,906	36,809	81,198 – 30,870		
G-CSF	nein	82	129,180	15,233	87,895	19029,093	137,945	132,780 – 62,768	0,402	
	ja	12	111,045	13,444	98,620	2168,942	46,571	150,898 – 79,640		
IL10	nein	82	15,793	5,048	8,605	2089,976	45,716	16,810 – 4,710	0,330	
	ja	12	10,530	2,670	5,890	85,559	9,249	12,695 – 3,915		
IL1 α	nein	82	231,801	23,141	165,900	43911,793	209,551	237,650 – 121,598	0,857	
	ja	12	219,154	39,524	190,985	18746,053	136,916	232,328 – 110,603		
IL6	nein	82	7,698	2,034	4,050	339,329	18,420	8,100 – 0,000	0,287	
	ja	12	8,622	2,834	5,810	96,388	9,817	10,410 – 0,000		
IL8	nein	82	11,967	1,364	8,180	152,713	12,357	11,875 – 5,770	0,756	

Zytokin pg/ml	ANS	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ja	12	9,445	1,695	10,415	34,514	5,874	13,810 – 4,255		
IP10	nein	82	303,740	30,507	219,820	76318,311	276,257	313,070 – 154,340	0,857	
	ja	12	271,792	55,488	220,690	36947,516	192,217	300,768 – 160,420		
MCP1	nein	82	538,152	22,888	530,915	42958,791	207,265	652,613 – 379,753	0,085	0,935
	ja	12	760,190	109,648	623,540	144274,251	379,834	826,758 – 485,915		
MIP1α	nein	82	13,885	1,478	14,870	179,273	13,389	20,060 – 0,000	0,936	
	ja	12	12,055	2,865	14,870	98,525	9,9259	20,760 – 0,000		
MIP1β	nein	82	57,882	2,789	50,525	638,199	25,262	63,265 – 39,670	0,722	
	ja	12	55,002	6,222	54,280	464,668	21,556	67,393 – 36,270		
TNFα	nein	82	8,900	0,279	8,600	6,417	2,533	9,953 – 7,390	0,188	
	ja	12	9,335	0,706	9,595	5,989	2,447	11,130 – 7,983		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 38: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen mit und ohne Entwicklung einer Hyperbilirubinämie

Zytokin pg/ml	Hyper- bili	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
Eotaxin	nein	65	99,127	11,293	84,480	8289,620	91,047	124,180 – 44,315	0,351	
	ja	29	92,735	14,345	72,340	5967,633	77,250	113,160 – 29,818		
G-CSF	nein	65	117,741	14,698	91,500	14042,049	118,499	128,510 – 70,230	0,995	

Zytokin pg/ml	Hyper- bili	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
	ja	29	147,314	28,345	91,890	23301,018	152,646	165,180 – 53,140		
IL10	nein	65	16,047	6,347	7,280	2619,265	51,178	13,620 – 4,840	0,956	
	ja	29	13,046	1,825	14,680	96,626	9,829	18,940 – 0,000		
IL1 α	nein	65	203,348	19,280	154,710	24163,326	155,445	218,140 – 113,480	0,043	0,430
	ja	29	290,342	50,447	205,930	73804,331	271,669	255,630 – 137,520		
IL6	nein	65	8,304	2,559	3,980	425,732	20,633	7,575 – 0,000	0,109	0,981
	ja	29	6,724	1,244	5,580	44,927	6,702	9,530 – 0,000		
IL8	nein	65	11,416	1,637	7,830	174,291	13,201	9,975 – 5,135	0,008	0,088
	ja	29	12,160	1,425	10,140	58,938	7,677	13,840 – 6,940		
IP10	nein	65	271,805	24,732	213,850	39758,719	199,395	293,600 – 153,000	0,223	
	ja	29	362,098	69,221	240,200	138958,567	372,771	317,320 – 170,620		
MCP1	nein	65	552,514	26,784	545,680	46630,881	215,941	669,015 – 381,925	0,460	
	ja	29	597,841	56,118	571,780	91327,978	302,205	704,900 – 417,910		
MIP1 α	nein	65	13,988	1,466	14,870	139,719	11,820	20,060 – 0,000	0,430	
	ja	29	12,896	2,866	11,360	238,355	15,438	21,150 – 0,000		
MIP1 β	nein	65	58,341	3,154	51,610	646,932	25,434	64,235 – 40,475	0,380	
	ja	29	55,661	4,347	46,550	548,019	23,409	64,970 – 38,900		
TNF α	nein	65	8,618	,223	8,940	3,261	1,805	9,935 – 7,215	0,377	
	ja	29	9,712	,661	8,430	12,674	3,560	10,180 – 7,540		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 39: Zytokinwerte deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach vorzeitigem Blasensprung

Zytokin pg/ml	vorzei- tiger Blasen- sprung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	64	93,557	8,311	84,010	4421,097	66,491	116,575 – 46,305	0,510	
	ja	30	104,830	21,901	77,270	14390,491	119,960	131,940 – 25,645		
G-CSF	nein	64	109,954	8,731	89,755	4878,790	69,848	134,735 - 67,080	0,835	
	ja	30	162,941	37,200	97,425	41515,422	203,753	131,258 – 57,603		
IL10	nein	64	11,725	1,053	9,430	71,080	8,430	17,075 – 4,740	0,148	
	ja	30	22,367	13,718	7,245	5645,782	75,138	12,835 – 2,738		
IL1 α	nein	64	203,800	17,681	167,470	20009,079	141,453	228,163 – 111,593	0,214	
	ja	30	286,478	52,133	188,270	81536,000	285,545	243,325 – 130,130		
IL6	nein	64	4,830	0,957	1,625	58,650	7,658	6,740 - 0,000	0,005	0,055
	ja	30	14,186	5,149	5,730	795,587	28,206	13,315 – 2,985		
IL8	nein	64	10,836	1,467	8,210	137,792	11,738	11,590 – 5,385	0,197	
	ja	30	13,372	2,145	8,390	138,058	11,749	15,925 – 6,903		
IP10	nein	64	265,265	22,893	214,280	33544,258	183,150	303,730 – 152,043	0,224	
	ja	30	373,040	69,879	238,780	146494,826	382,746	330,440 – 173,028		
MCP1	nein	64	587,699	31,982	559,600	65463,131	255,857	699,620 – 414,895	0,283	
	ja	30	521,268	39,660	484,975	47187,689	217,227	624,853 – 348,640		
MIP1 α	nein	64	14,849	1,473	15,435	138,955	11,787	20,760 – 0,000	0,510	
	ja	30	11,095	2,753	8,520	227,514	15,083	16,000 – 0,000		
MIP1 β	nein	64	60,078	3,383	50,895	732,687	27,068	71,933 – 38,888	0,522	

Zytokin pg/ml	vorzei- tiger Blasen- sen- sprung	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ja	30	52,046	3,289	51,250	324,660	18,018	59,393 – 41,960		
TNFα	nein	64	8,763	0,253	8,900	4,100	2,024	10,155 – 7,353	0,871	
	ja	30	9,366	0,608	8,565	11,100	3,331	9,483 – 7,478		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 40: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von Frühgeborenen nach Nachweis pa-
thogener Vaginalkeime der Mutter <1 Woche praepartal

Zytokin pg/ml	M_Kei me	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
Eotaxin	nein	61	105,049	11,875	88,245	8743,893	93,508	134,275 – 44,458	0,081	0,648
	ja	24	81,647	16,356	60,530	6420,837	80,130	84,760 – 30,450		
G-CSF	nein	61	121,392	15,903	89,755	15681,891	125,227	132,760 – 67,060	0,906	
	ja	24	146,430	32,484	104,020	25326,527	159,143	164,668 – 53,140		
IL10	nein	61	11,705	1,054	9,195	68,892	8,300	17,870 – 4,950	0,057	0,540
	ja	24	26,040	17,144	7,975	7054,427	83,990	12,690 – 0,000		
IL1α	nein	61	194,312	15,451	165,900	14803,331	121,668	227,000 – 118,680	0,848	
	ja	24	301,775	65,994	182,560	104527,678	323,307	235,403 – 111,063		
IL6	nein	61	7,127	2,584	3,845	414,186	20,351	6,690 – 0,000	0,054	0,540
	ja	24	9,530	2,109	6,600	106,775	10,333	10,523 – 0,000		
IL8	nein	61	10,925	1,508	7,855	141,074	11,877	11,830 – 5,420	0,010	

Zytokin pg/ml	M_Keime	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
	ja	24	15,282	2,540	10,565	154,839	12,443	19,353 – 7,163		0,110
IP10	nein	61	255,915	21,537	217,265	28758,353	169,582	293,020 – 153,550	0,938	
	ja	24	385,633	86,534	219,395	179715,928	423,929	319,183 – 153,178		
MCP1	nein	61	563,756	32,191	530,915	64251,234	253,478	679,940 – 377,530	0,896	
	ja	24	549,670	49,976	561,205	59942,559	244,831	655,090 – 379,753		
MIP1α	nein	61	14,421	1,785	14,870	197,693	14,060	20,235 – 0,000	0,369	
	ja	24	10,975	2,263	8,520	122,939	11,087	21,540 – 0,000		
MIP1β	nein	61	56,302	2,700	51,250	452,280	21,266	66,030 – 39,670	0,116	0,812
	ja	24	54,257	5,333	47,465	682,642	26,127	59,235 – 35,945		
TNFα	nein	61	9,036	0,341	8,940	7,230	2,688	9,970 – 7,410	0,260	
	ja	24	8,650	0,483	8,360	5,619	2,370	9,640 – 6,808		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Tabelle 41: Zytokinwerte und deskriptive Statistik von FG mit maternalem Diabetes (Typ I, II, Gestationsdiabetes) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Zytokin pg/ml	mütterl. Diabetes	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abwei- chung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
Eotaxin	nein	85	95,751	9,119	83,820	7068,571	84,074	118,450 – 33,615	0,702	
	ja	9	110,411	37,811	84,200	12867,498	113,435	168,3675 – 76,025		
G-CSF	nein	85	128,914	14,747	88,320	18486,962	135,966	135,965 – 63,960	0,378	

Zytokin pg/ml	mütterl. Diabetes	n	Mittelwert		Median	Varianz	Standard- abweichung	Inter quartils abstand	p ^a	p-adjust ^c
				Standard- fehler						
	ja	9	107,513	12,923	98,580	1503,202	38,771	126,,935 – 83,960		
IL10	nein	85	15,655	4,870	8,960	2016,729	44,908	16,810 – 4,710	0,732	
	ja	9	10,080	3,457	6,580	107,609	10,373	6,595 – 4,115		
IL1α	nein	85	217,863	18,028	174,010	27627,275	166,214	237,650 – 120,475	0,667	
	ja	9	346,581	134,845	189,960	163650,923	404,537	501,428 – 93,738		
IL6	nein	85	7,748	1,980	4,050	333,451	18,260	8,650 – 0,000	0,255	
	ja	9	8,465	2,740	6,890	67,591	8,221	8,870 – 0,000		
IL8	nein	85	11,804	1,314	8,220	146,788	12,115	11,943 – 5,583	0,895	
	ja	9	10,151	2,537	10,690	57,950	7,612	11,305 – 4,233		
IP10	nein	85	280,714	22,182	218,970	41824,339	204,510	302,388 – 154,340	0,712	
	ja	9	478,610	196,034	221,510	345865,897	588,103	733,805 – 117,768		
MCP1	nein	85	570,779	26,808	554,290	61088,349	247,160	674,478 – 391,270	0,487	
	ja	9	526,066	77,734	518,010	54383,604	233,202	689,513 – 252,578		
MIP1α	nein	85	13,768	1,440	14,870	176,297	13,277	20,585 – 0,000	0,953	
	ja	9	12,546	3,372	14,870	102,354	10,117	19,420 – 0,000		
MIP1β	nein	85	56,876	2,601	50,920	575,363	23,986	62,228 – 39,445	0,796	
	ja	9	63,548	10,671	59,550	1024,930	32,014	94,453 – 38,445		
TNFα	nein	85	8,862	0,271	8,600	6,273	2,504	10,120 – 7,395	0,354	
	ja	9	9,832	0,857	9,400	6,625	2,573	11,625 – 7,913		

a: Ergebnisse Mann-Whitney-U-Test (MWU)

c: Ergebnisse Adjustierung der p-Werte: Bonferroni-Korrektur, nur angegeben wenn <1

*: signifikant für p-adjust < 0,05

Messbare Zytokinwerte der getesteten Variablen in der tabellarischen Übersicht

Tabelle 15z: Messbare Zytokinwerte (in %): Mehrling

	Einling (n= 46)			Mehrling (n= 48)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	100	-	-	95,8	4,2		0,495
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	8,7	91,3	-	12,5	87,5	-		1,000
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	21,7	78,3	-	58,3	41,7	-	0,001*	
IL-8	4,3	95,7	-	2,1	97,9	-		0,363
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	30,4	60,9	8,7	29,2	64,5	6,3		0,521
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n=<5

* signifikant für p^a / p^c <0,05

Tabelle 18z: Messbare Zytokinwerte (in %): Präeklampsie/ HELLP

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 74)			Präeklampsie/ HELLP (n= 20)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	97,3	2,7	-	100	-		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	13,5	86,5	-	-	100	-		0,069
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	41,9	58,1	-	35,0	65,0	-	0,618	
IL-8	2,7	97,3	-	5,0	95,0	-		1,000

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 74)			Präeklampsie/ HELLP (n= 20)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	36,5	54,1	9,4	5,0	95,0	-		0,011*
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n=<5

* signifikant für p^a / p^c <0,05

Tabelle 20z: Messbare Zytokinwerte (in %): Mütterliche CRP-Erhöhung <24h praepartal

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 60)			M_CRP (n= 23)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	98,3	1,7	-	100	-		1,0
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	10,0	90,0	-	4,4	95,,6	-		1,0
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	41,7	58,3	-	13,0	87,0	-		0,096
IL-8	3,3	96,7	-	-	100	-		0,317
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	30,0	66,7	3,3	30,4	56,5	13,1		0,466
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n=<5

* signifikant für p^a / p^c <0,05

Tabelle 28z: Messbare Zytokinwerte (in %): SGA/AGA

	AGA (n= 85)			SGA (n= 9)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	97,6	2,4	-	100	-		1,000

	AGA (n= 85)			SGA (n= 9)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	11,8	88,2	-	-	100	-		0,351
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	40,0	60,0	-	44,4	55,6	-	0,167	1,000
IL-8	3,5	96,5	-	-	100	-		1,000
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	31,8	61,2	7,0	11,1	77,8	11,1		0,051
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n<=5

* signifikant für p^a / p^c <0,05

Tabelle 29z: Messbare Zytokinwerte (in %): Gestationsalter in SS

	33. SSW (n= 6)			34. SSW (n= 10)			35. SSW (n=21)			36.SSW (n=24)			37.SSW (n=33)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p ^a	p ^c
Eotaxin	-	100	-	-	100	-	-	95,2	4,8	-	100	-	-	97,0	3,0		0,824
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	-	100	-	20,0	80,0	-	9,5	90,5	-	2,5	87,5	-	9,1	90,9	-		0,817
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	6,7	83,3	-	40,0	60,0	-	33,3	66,7	-	45,8	54,2	-	45,5	54,5	-		0,534
IL-8	100	100	-	10,0	90,0	-	-	100	-	4,2	95,8	-	3,0	97,0	-		0,681
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	16,7	66,7	16,7	40,0	50,0	10,0	19,1	76,2	4,8	29,2	2,56	8,3	36,4	57,6	6,0		0,582
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten n<=5

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 30z: Messbare Zytokinwerte (in %): Geburtsmodus

	Spontangeburt (n= 18)			Primäre Sectio (n= 44)			Sekundäre Sectio (n=32)			Test- ergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messba- re Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messba- re Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messba- re Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	100	-	-	97,7	2,3	-	96,9	3,1	-	1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	11,1	88,9	-	6,8	93,2	-	15,6	84,4	-	-	0,163
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	21,1	88,9	-	47,,7	52,3	-	46,9	53,1	-	-	0,012*
IL-8	-	100	-	-	100	-	9,4	90,6	-	-	0,193
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	22,2	77,8	-	25	65,9	9,1	40,6	50,0	9,4	-	0,110
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 31z: Messbare Zytokinwerte (in %): V.a. AIS

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 42)			V.a. AIS (n= 52)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	97,6	2,4	-	98,1	1,9	-	1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	4,8	95,2	-	15,4	84,6	-	-	0,089
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	52,4	47,6	-	30,8	69,2	-	0,027*	
IL-8	2,4	97,6	-	3,8	96,2	-	-	0,648
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	23,8	71,5	4,7	34,6	55,8	9,6	-	0,095
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	

- a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;
 c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$
 * signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 32z: Messbare Zytokinwerte (in %): Tokolyse

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 55)			Tokolyse (n= 39)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	98,2	1,8	-	97,4	2,6		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	10,9	89,1	-	10,3	89,7	-		0,777
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	43,6	56,4		35,9	64,1		0,418	
IL-8	3,6	96,4	-	2,6	97,4	-		1,000
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	30,9	61,8	7,3	28,2	64,1	7,7		0,954
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF- α	-	100	-	-	100	-	-	

- a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;
 c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$
 * signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 33z: Messbare Zytokinwerte (in %): mütterliche Antibiose

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 38)			Antibiose (n= 55)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	100	-	-	96,4	3,6		0,516
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	10,5	89,5	-	10,9	89,1	-		0,777
IL-1 α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	52,6	47,4	-	32,7	67,3	-	0,660	
IL-8	5,3	94,7	-	1,8	98,2	-		0,384
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1 α	28,9	63,2	7,9	30,9	61,8	7,3		0,865
MIP-1 β	-	100	-	-	100	-	-	

TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	
--------------------------------	---	------------	---	---	------------	---	---	--

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 34z: Messbare Zytokinwerte (in %): Lungenreifung

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 24)			Lungenreifung (n= 70)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	95,1	4,2	-	98,6	1,4		0,468
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	12,5	87,5	-	10,0	90,0	-		0,541
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	50,0	50,0	-	37,1	62,9	-	0,370	
IL-8	4,2	95,8	-	2,9	97,1	-		0,609
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	37,5	50	12,5	27,1	67,1	5,8		0,174
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 36z: Messbare Zytokinwerte (in %): Geschlecht

	Weibliche Frühgeborene (n= 42)			Männliche Frühgeborene (n= 52)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	97,6	2,4	-	98,1	1,9		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	4,8	95,2	-	15,4	84,6	-		0,055
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	38,1	61,9	-	42,3	57,7	-	0,843	
IL-8	4,8	95,2	-	1,9	98,1	-		0,650
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	33,3	61,9	4,8	26,9	63,5	9,6		0,621

MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 37z: Messbare Zytokinwerte (in %): ANS

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 82)			ANS (n= 12)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	97,6	2,4	-	100	-		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	11,0	89,0	-	8,3	91,7	-		0,698
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	42,7	57,3	-	25,0	75,0	-		0,421
IL-8	1,2	98,8	-	16,7	83,3	-		0,025*
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	31,7	63,4	4,9	16,7	58,3	25,0		0,067
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 38z: Messbare Zytokinwerte (in %): Hyperbilirubinämie

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 65)			Hyperbilirubinämie (n= 29)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	98,5	1,5	-	96,5	3,5		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	6,2	93,8	-	20,7	79,3	-		0,006*
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	46,2	53,8	-	27,6	72,4	-	0,091	
IL-8	4,6	95,4	-	-	100	-		0,165
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	

MIP-1α	26,2	69,2	4,6	37,9	48,3	13,8		0,142
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 39z: Messbare Zytokinwerte (in %): vorzeitiger Blasensprung

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 64)			Vorzeitiger Blasensprung (n= 30)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	98,4	1,6	-	96,7	3,3		0,549
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	6,3	93,7	-	20,0	80,0	-		0,079
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	48,4	51,6	-	23,3	76,7	-	0,011*	
IL-8	3,1	96,9	-	3,3	96,7	-		1,000
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	23,4	68,8	7,8	43,3	50,0	6,7		0,111
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 40z: Messbare Zytokinwerte (in %): Nachweis mütterlicher pathogener Vaginalkeime

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 61)			Vaginalkeime (n= 24)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	98,4	1,6	-	100	-		0,505
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	6,6	93,4	-	20,8	79,2	-		0,004*
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	47,5	52,5	-	20,8	79,2	-	0,111	
IL-8	3,3	94,7	-	-	100	-		0,316
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	

MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	29,5	63,9	6,6	37,5	58,3	4,2		0,480
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Tabelle 41z: Messbare Zytokinwerte (in %): mütterlicher Diabetes

	Gesunde Kontrollgruppe (n= 85)			Mütterlicher Diabetes (n= 9)			Testergebnisse	
	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	Werte ↓NWG	Messbare Werte	Fehlende Werte	p^a	p^c
Eotaxin	-	97,6	2,4	-	100	-		1,000
G-CSF	-	100	-	-	100	-	-	
IL-10	10,6	89,4	-	11,1	88,9	-		1,000
IL-1α	-	100	-	-	100	-	-	
IL-6	42,4	57,6	-	22,2	77,8			0,518
IL-8	2,4	97,6	-	11,1	88,9	-		0,403
IP-10	-	100	-	-	100	-	-	
MCP-1	-	100	-	-	100	-	-	
MIP-1α	30,6	62,3	7,1	22,2	66,7	11,1		1,000
MIP-1β	-	100	-	-	100	-	-	
TNF-α	-	100	-	-	100	-	-	

a Ergebnisse durch Chi-Quadrat-Test;

c Ergebnisse durch exakten Test nach Fisher bei Häufigkeiten $n \leq 5$

* signifikant für $p^a / p^c < 0,05$

Datenerhebungsbogen Zytokine bei FG 32-36 SSW

1. Peri-/Neonatale Variablen

Patienten Nr.:

- 1.1 Nachname _____
- 1.2 Vorname _____
- 1.3 Geburtsdatum ____ . ____ . ____
- 1.4 Gestationsalter ____ + ____ SSW Keine Angabe
- 1.5 Geburtszeit ____ : ____ Uhr
- 1.6 Geschlecht männlich weiblich Keine Angabe
- 1.7 Mehrling Ja Nein Keine Angabe
- 1.8 Mehrling Zahl 1. Mehrling 2. Mehrling
 3. Mehrling Keine Angabe
- 1.9 Gestationsalter ____ + ____ SSW Keine Angabe
- 1.10 Geburtsgewicht ____ ____ g Keine Angabe
- 1.11 Körperlänge ____ , ____ cm Keine Angabe
- 1.12 Kopfumfang ____ , ____ cm Keine Angabe
- 1.13 Apgar nach 1 Minute ____ Keine Angabe
- 1.14 Apgar nach 5 Minuten ____ Keine Angabe
- 1.15 Nabelschnur pH ____ , ____ Keine Angabe

-
- 1.16 Geburtsmodus Ja Nein
- Spontane Entbindung Ja Nein
- Forcepsentbindung Ja Nein
- Vakuumextraktion Ja Nein
- Sectio ohne Wehentätigkeit (primäre S.) Ja Nein
- Sectio mit Wehentätigkeit (sekundäre S.) Keine Angabe
-
- Sectioindikation: Wunsch der Mutter
- Primäre Sectio Re-Sectio
- Mehrlinge
- Übertragung
- IUGR
-
- Sekundäre Sectio Drohende Asphyxie (path. CTG)
- NS-Vorfall/Umschlingung
- Uterusruptur, Plazentalsg., Blutung
- Gestose
- Infektion
- geburtshilflich (Missverhältnis, BEL, Gebutsstillstand)

- 1.17 Anästhesie
- ITN
 - Spinal
 - Keine
 - Keine Angabe
- 1.18 Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden
- Ja Nein
 - Keine Angabe
- 1.19 Tokolyse
- Ja Nein Keine Angabe
- 1.20 Verdacht auf AIS
- Ja Nein Keine Angabe
- 1.21 Vorzeitiger Blasensprung
- Ja Nein Keine Angabe
- 1.22 Fruchtwasser
- klar mekoniumhaltig
 - foetide blutig
 - Keine Angabe
- 1.23 Kindslage
- Schädellage
 - Beckenendlage
 - Querlage

2. Schwangerschaft

2.1 Diabetes

Wurde jemals die Diagnose eines Diabetes bei der Mutter gestellt ? Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

Art der Diagnose ?

- IDDM
 NIDDM
 Gestationsdiabetes
 Glukoseintoleranz
 Keine Angabe

2.2 Nikotinabusus

 Ja Nein Keine Angabe

2.3 Präeklampsie / HELLP

 Ja Nein Keine Angabe

2.4 Infektionsanamnese der Mutter

CRP

 Ja Nein Keine Angabe

___ __ , ___ __ mg/l

Fieber

 Ja Nein Keine Angabe

___ __ , ___ °C

Ausfluss

 Ja Nein Keine Angabe

Vag. Keimnachweis

 Ja Nein Keine Angabe

Keimart

Antibiotische Therapie

 Ja Nein Keine Angabe

Plazentahistologie Chorioamnionitis

 Ja Nein Keine Angabe

2.5 Wochenbett

Komplikationen

 Ja Nein Keine Angabe

Fieber

 Ja Nein Keine Angabe**3 Diagnosen / klinischer Gesamtverlauf****(bis zum Zeitpunkt der Entlassung)**Diagnosen entsprechend den angefügten
Definitionen!!

3.1 ANS Grad (max.)

 Ja Nein Keine Angabe Grad I Grad II Grad III Grad IV

3.2 Konnatale Sepsis

 Ja Nein Keine AngabeWenn ja:

Blutkultur bakteriell positiv ?

 Ja Nein Keine AngabeWenn ja:

Keimart ?

 Keine Angabe

3.3 Konnatale Pneumonie

 Ja Nein Keine AngabeWenn ja:

Trachealsekret bakteriell positiv

 Ja Nein Keine AngabeWenn ja:

Keimart ?

 Keine Angabe

3.4 Maximales CRP

___, ___, ___ Keine Angabe*(in den ersten 72 Stunden)*

3.5 Maximale IT-Ratio

___, ___, ___ Keine Angabe*(in den ersten 72 Stunden)*

3.6 Erstes CRP < 10 mg/l __ __ Lebensstag Keine Angabe

3.7 Sekundäre Sepsis Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

Blutkultur bakteriell positiv? Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

Keimart ?

_____ Keine Angabe

3.8 Sekundäre Pneumonie Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

Trachealsekret bakteriell positiv Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

Keimart ?

_____ Keine Angabe

Beatmung:

3.9 Beatmung Ja Nein Keine Angabe

Wenn ja:

3.10 Dauer der Beatmung gesamt ___ ___ ___ Tage Keine Angabe

(pulmonale Indikation, ohne CPAP)

3.11 CPAP Ja Nein Keine Angabe

___ ___ ___ Tage Keine Angabe

3.12 O₂-Bedarf Ja Nein Keine Angabe

___ ___ ___ Tage Keine Angabe

Bei Entlassung zu erheben:

- 3.31 ROP Ja Nein Keine Angabe
 Grad __ __ Keine Angabe
- 3.32 IVH Ja Nein Keine Angabe
 Grad __ __ Keine Angabe
- 3.35 Pathologisches Hörscreening Ja Nein Keine Angabe
- 3.36 Periventrikuläre Leukomalazie Ja Nein Keine Angabe
- 3.37 Posthaemorrhag. Hydrozephalus Ja Nein Keine Angabe
- 3.42 Pathologisches Guthriescreening Ja Nein Keine Angabe
 _____ Keine Angabe
- 3.43 Sonstige Erkrankung _____
- 3.44 Operationen _____
- 3.45 Dauer des stationären Aufenthaltes __ __ __ Tage Keine Angabe
- 3.46 Dauer der Intensivtherapie __ __ __ Tage Keine Angabe